

Rec'd PCT/PTO

11 FEB 2005

PCT/JP03/13490

08.1.2004

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

#3

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2002年10月22日

出 願 番 号
Application Number: 特願2002-306695
[ST. 10/C]: [JP2002-306695]

出 願 人
Applicant(s): エーザイ株式会社

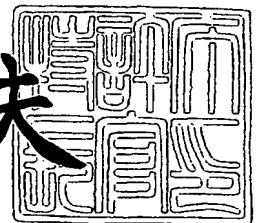
RECEIVED	
06 FEB 2004	
WIPO	PCT

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年11月10日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



出証番号 出証特2003-3092458

【書類名】 特許願
【整理番号】 EP02YTJ221
【あて先】 特許庁長官 殿
【国際特許分類】 C07D487/14
A61K 31/52

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市二の宮 2-7-12

【氏名】 日比 滋樹

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市梅園 2-11-3-702

【氏名】 星野 偉久

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県土浦市神立町 3628-95

【氏名】 菊池 浩一

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市稲荷前 29-5-F-101号室

【氏名】 愼 光玉

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市稲荷前 9-7-310

【氏名】 高橋 良典

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県取手市戸頭 4-15-9

【氏名】 藤澤 正枝

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県牛久市上柏田 1-30-30

【氏名】 柴田 寿

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県牛久市中央 5-3-6-303

【氏名】 伊野 充洋

【特許出願人】

【識別番号】 000000217
【住所又は居所】 東京都文京区小石川 4 丁目 6 番 1 0 号
【氏名又は名称】 エーザイ株式会社
【代表者】 内藤 晴夫

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 004983
【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1
【物件名】 要約書 1
【プルーフの要否】 要

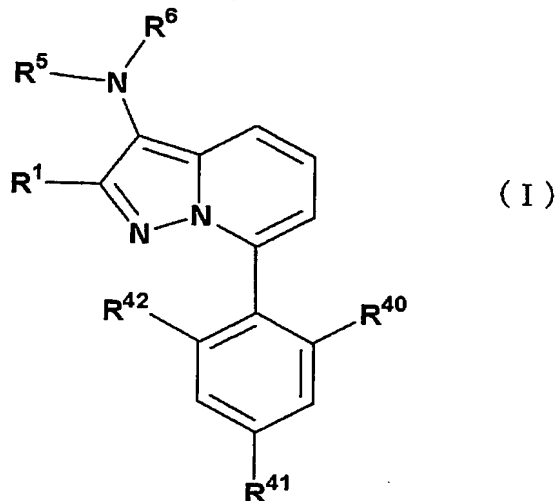
【書類名】 明細書

【発明の名称】 7-フェニルピラゾロピリジン化合物

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式

【化1】

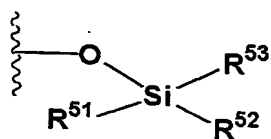


〔式中、 R^1 は式 $-G^{1z}-R^{1z}$ （式中、 G^{1z} は単結合、酸素原子または硫黄原子を意味する； R^{1z} はメチル基またはエチル基を意味する。）で表わされる基またはメトキシメチル基を意味する；

R^5 および R^6 はそれぞれ独立して水素原子、 t -ブトキシカルボニル基または式 $-X^{6b}-X^{7b}$ （式中、 X^{6b} はメチレン基を意味する； X^{7b} は C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、テトラヒドロピラン-イル基またはテトラヒドロフラン-イル基を意味する。）で表わされる基を意味する；

R^{40} 、 R^{41} および R^{42} のうち2つは C_{1-6} アルコキシ基を意味し、残り1つは式 $-V^{1a}-V^{2a}$ （式中、 V^{1a} は単結合、式 $-CO-$ 、 C_{1-6} アルキレン基、 C_{2-6} アルケニレン基、 C_{2-6} アルキニレン基を意味する； V^{2a} は水素原子、水酸基、下記置換基B群から選ばれる1～3個の基を有してもよい C_{1-6} アルキル基、下記置換基B群から選ばれる1～3個の基を有してもよい C_{1-6} アルコキシ基、 $-N(R^{3c})R^{3d}$ （式中、 R^{3c} および R^{3d} は、それぞれ独立して水素原子または下記置換基B群から選ばれる1～3個の基を有してもよい C_{1-6} アルキル基を意味する。）で表わされる基、式

【化2】



(式中 R^{51} 、 R^{52} および R^{53} はそれぞれ独立して C_{1-6} アルキル基またはフェニル基を意味する。)で表わされる基、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、ピロリジニル基、ピペラジニル基、ピペリジル基、モルフォリニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、テトラヒドロピラン-1-イル基またはテトラヒドロフラン-1-イル基を意味する。)で表わされる基を意味する。

<置換基B群>

フッ素原子、塩素原子、臭素原子、シアノ基、 C_{1-6} アルコキシ基、ピロリジニル基、ピペラジニル基、ピペリジル基、モルフォリニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、テトラヒドロピラン-1-イル基およびテトラヒドロフラン-1-イル基からなる群。]で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

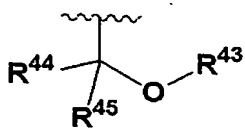
【請求項2】

R^1 がメチル基、エチル基、メトキシ基、メチルチオ基またはメトキシメチル基である請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項3】

R^{40} および R^{42} がそれぞれ独立して C_{1-6} アルコキシ基を意味し、 R^{41} が式

【化3】



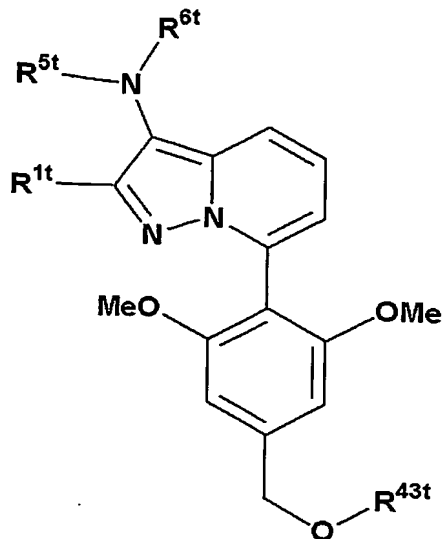
(式中、 R^{44} および R^{45} はそれぞれ独立して、水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味する； R^{43} は下記置換基B群から選ばれる1～3個の基を有してもよい C_{1-6} アルキル基を意味する。

<置換基B群>

フッ素原子、塩素原子、臭素原子、シアノ基、C₁—6アルコキシ基、ピロリジニル基、ピペラジニル基、ピペリジル基、モルフォリニル基、C₃—8シクロアルキル基、テトラヒドロピラン—イル基およびテトラヒドロフラン—イル基からなる群。)で表わされる基である請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項4】式

【化4】



[式中、R^{5t}およびR^{6t}は、それぞれ独立してシクロプロピルメチル基、(4-テトラヒドロピラニル)メチル基、(3-テトラヒドロフラニル)メチル基または(2-テトラヒドロフラニル)メチル基を意味する；

R^{1t}は、メトキシ基、メチルチオ基、メチル基、エチル基またはメトキシメチル基を意味する；R^{43t}はC₁—6アルキル基を意味する。]

で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項5】R^{43t}がメチル基である請求項4記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項6】R^{1t}がメトキシ基、メチルチオ基またはエチル基である請求項4記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項7】R^{5t}がシクロプロピルメチル基または(4-テトラヒドロピラニル)メチル基である請求項4記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 8】 R^{5t} が (4-テトラヒドロピラニル) メチル基である請求項 4 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 9】 R^{5t} が (4-テトラヒドロピラニル) メチル基であり、 R^{6t} がシクロプロピルメチル基である請求項 4 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

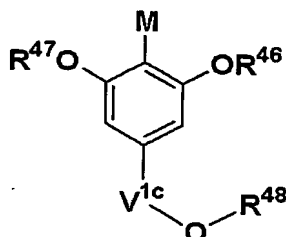
【請求項 10】

化合物が、N-シクロプロピルメチル-N-7-[2, 6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル) フェニル]-2-エチルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル-N-テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチルアミン、N-シクロプロピルメチル-N-7-[4-(エトキシメチル)-2, 6-ジメトキシフェニル]-2-エチルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル-N-テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチルアミン

または N-シクロプロピルメチル-N-[7-[2, 6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル) フェニル]-2-(メチルスルファニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル]-N-テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチルアミンである請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

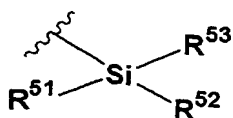
【請求項 11】 式

【化 5】



(式中、 R^{48} は水素原子、下記置換基 B 群から選ばれる 1~3 個の基を有してもよい C1-6 アルキル基、下記置換基 B 群から選ばれる 1~3 個の基を有してもよいベンジル基、2-テトラヒドロピラニル基または式

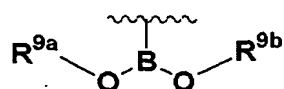
【化 6】



(式中 R^{51} 、 R^{52} および R^{53} はそれぞれ独立して C1-6 アルキル基また

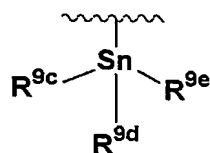
はフェニル基を意味する。) で表わされる基を意味する。; R⁴⁶ および R⁴⁷ はそれぞれ C₁ - 6 アルキル基を意味する; V^{1c} は C₁ - 6 アルキレン基を意味する; M は式

【化 7】



(式中、R^{9a} および R^{9b} はそれぞれ独立して水素原子または C₁ - 6 アルキル基を意味し、または R^{9a} および R^{9b} は結合して一緒になり、1, 2-エチレン基、1, 3-プロピレン基または 2, 3-ジメチルブタン-2, 3-ジイル基を意味する。) で表わされる基または式

【化 8】



(式中、R^{9c}、R^{9d} および R^{9e} はそれぞれ独立して C₁ - 6 アルキル基を意味する。) で表わされる基を意味する。

<置換基 B 群>

フッ素原子、塩素原子、臭素原子、シアノ基、C₁ - 6 アルコキシ基、ピロリジニル基、ピペラジニル基、ピペリジル基、モルフォリニル基、C₃ - 8 シクロアルキル基、テトラヒドロピラン-イル基およびテトラヒドロフラン-イル基からなる群。

ただし、

- ① 4 - (ヒドロキシメチル) - 2, 6 - ジメトキシフェニルホウ酸および
- ② 4 - (((t-ブチルジフェニルシリル) オキシ) メチル) - 2, 6 - ジメトキシフェニルホウ酸、を除く。) で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 12】

R⁴⁶ および R⁴⁷ がメチル基であり、V^{1c} がメチレン基である請求項 11 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【請求項 13】

R 4 6 および R 4 7 がメチル基であり、V 1 c がメチレン基であり、かつ R 4 8 がメチル基である請求項 11 記載の化合物。

【請求項 14】 請求項 1 記載の化合物もしくはその塩を含有してなる副腎皮質刺激ホルモン放出因子 (Corticotropin-releasing factor ; C R F) 受容体アンタゴニスト。

【請求項 15】 請求項 1 記載の化合物もしくはその塩を含有してなる副腎皮質刺激ホルモン放出因子 (C R F) 1 受容体のアンタゴニスト。

【請求項 16】 請求項 1 記載の化合物もしくはその塩を含有してなる副腎皮質刺激ホルモン放出因子 (C R F) が関与する疾患の治療剤または予防剤。

【請求項 17】 請求項 1 記載の化合物もしくはその塩を含有してなるうつ病、抑うつ症状、そう病、不安症、全般性不安障害、パニック障害、恐怖症、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、チューレット症候群、自閉症、感情障害、情緒障害、双極性障害、循環性格または分裂病の治療剤または予防剤。

【請求項 18】 請求項 1 記載の化合物もしくはその塩を含有してなる消化性潰瘍、過敏性腸症候群、潰瘍性大腸炎、クローン病、下痢、便秘、術後イレウス、ストレスに伴う胃腸機能異常または神経性嘔吐の治療剤または予防剤。

【発明の詳細な説明】**【0001】****【発明の属する技術分野】**

本発明は、副腎皮質刺激ホルモン放出因子 (C o r t i c o t r o p i n - r e l e a s i n g - f a c t o r) 受容体拮抗活性を有する新規化合物、その塩、それらの水和物、それらの製造法ならびにその医薬用途に関する。

【0002】**【従来の技術】**

副腎皮質刺激ホルモン放出因子 (C o r t i c o t r o p i n - r e l e a s i n g f a c t o r ; 以下、「C R F」という。) は 41 個のアミノ酸から成る神経ペプチドであり、はじめに羊の視床下部から単離され (例えば、非特許文献 1 参照。)、次いでラット (例えば、非特許文献 2 参照。)、ヒト (例え

ば、非特許文献3 参照。)において存在が確認された。CRFは下垂体、視床下部に最も多く存在し、大脳皮質、小脳等の脳内に広く分布している。また、末梢組織においては胎盤、副腎、肺、肝臓、脾臓や消化管に存在することが確認されている。(例えば、非特許文献4 参照。)。CRF受容体にはCRF1とCRF2の2つのサブタイプが存在し、CRF1受容体は大脳皮質、小脳、嗅球、下垂体、扁桃核等に多く分布することが報告されている。各受容体は分布が異なることからその役割も異なることが示唆される。CRFは視床下部において生成・分泌され、ストレスによる副腎皮質刺激ホルモン(ACH)の放出を促す(例えば、非特許文献5 参照。)。内分泌に対する役割に加え、CRFは脳内において神経伝達物質もしくは神経調節物質として働き、ストレスに対する電気生理的、自律神経及び行動等を統合している(例えば、非特許文献6 , 非特許文献7 参照。))。

【0003】

現在、CRFはいろいろな疾患に関与すると考えられており、以下のような報告がある。

【0004】

うつ病患者の脳脊髄液中のCRFは正常人に比べ高値である；うつ病患者の視床下部のCRF-mRNAレベルは正常人に比較し高値である；自殺者の大脳皮質のCRF受容体は減少している；うつ病患者ではCRFを投与した際の血漿中のACHの上昇が少ない(例えば、非特許文献8 参照。)；強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、チューレット症候群等のある種の不安患者の脳脊髄液中のCRFは正常人に比べ高値である(例えば、非特許文献8 参照。)；パニック障害患者ではCRFを投与した際の血漿中のACHの上昇が少ない(例えば、非特許文献4 参照。)；実験動物の脳内にCRFを投与すると不安行動が認められる。また、CRF過剰発現マウスでは正常動物と比較し不安行動が多く認められる(例えば、非特許文献8 参照。)；抗不安剤投与により青斑核のCRFは減少する(例えば、非特許文献4 参照。)。また、ペプチド性CRFアンタゴニストの α -helical CRF(9-41)は動物モデルにおいて抗不安作用を発揮する(例えば、非特許文献9, 非特許文献10, 非特許文献11

参照。) ; アルコールやコカイン等の依存性薬物の禁断による異常行動をペプチド性CRFアンタゴニストの α -helical CRF (9-41) は抑制する (例えば, 非特許文献12 参照。)

【0005】

CRFはラットの性行動を抑制する (例えば, 非特許文献13 参照。) ; CRFはラットの睡眠を減少させることから睡眠障害に関与すると考えられる (例えば, 非特許文献14 参照。) ; 脳虚血やNMDA受容体の活性化による脳の障害や脳波異常をペプチド性CRFアンタゴニストの α -helical CRF (9-41) は抑制する (例えば, 非特許文献15 参照。) ; CRFは脳波を覚醒し、痙攣を誘発する (例えば, 非特許文献16 参照。) ; 精神分裂病患者の脳脊髄液中のCRFは正常人に比べ高値である (例えば, 非特許文献17 参照。) ; アルツハイマー病、パーキンソン病、進行性核上麻痺患者の大脳皮質のCRFは減少している (例えば, 非特許文献18 参照。) ; ハンチントン病の神経節ではCRFは減少している (例えば, 非特許文献19, 非特許文献18 参照。)。また、ラットにおいてCRF投与により学習・記憶が高まることがわかっている (例えば, 非特許文献4 参照。)

【0006】

筋萎縮性側索硬化症患者の脳脊髄液中のCRFは低下している。CRF過剰発現マウスではACTHと副腎皮質ステロイドの過剰分泌が起こり、筋肉の萎縮、脱毛、不妊等のクッシング症候群類似の異常が認められる (例えば, 非特許文献20 参照。) ; 神経性食思不振症患者の脳脊髄液中のCRFは正常人に比べ高値であり、神経性食思不振症患者ではCRFを投与した際の血漿中のACTHの上昇が少ない ; 実験動物においてCRFは摂食を抑制する (例えば, 非特許文献15 参照。)。また、ペプチド性CRFアンタゴニストの α -helical CRF (9-41) は動物モデルにおいてストレス負荷による摂食低下を改善した (例えば, 非特許文献21 参照。) ; CRFは遺伝性肥満動物において体重増加を抑制した ; CRF値の低さと肥満症候群が関係することが示唆されている ; セロトニン再取り込み阻害剤の摂食抑制及び体重減少作用はCRFの遊離を介している可能性が示唆されている (例えば, 非特許文献15 参照。)

【0007】

CRFは中枢性もしくは末梢性に作用し、胃の収縮性を弱め、胃排出能を低下する（例えば、非特許文献22 参照。）。また、腹部の手術による胃の機能低下に対し、ペプチド性CRFアンタゴニストの α -helical CRF（9-41）は回復作用を有する（例えば、非特許文献23 参照。）；CRFは胃の重炭酸イオンの分泌を促進し、胃酸分泌を減少するとともに寒冷拘束ストレス潰瘍を抑制する（例えば、非特許文献24 参照。）。また、非拘束ストレス動物ではCRF投与により潰瘍は増加する（例えば、非特許文献25 参照。）；CRFは小腸輸送を抑制し、大腸輸送を促進し排便を惹起する。また、ペプチド性CRFアンタゴニストの α -helical CRF（9-41）は拘束ストレスによる胃酸分泌低下、胃排出低下、小腸輸送低下及び大腸輸送亢進に対し抑制作用を有する（例えば、非特許文献26 参照。）；健常人において精神的ストレスは、不安や腸拡張によるガス、腹痛を増加し、CRFは不快の閾値を下げる（例えば、非特許文献27, 非特許文献28 参照。）；過敏性腸症候群患者は健常人に比較し、CRF投与により大腸運動が過剰に亢進する（例えば、非特許文献29 参照。）。

【0008】

CRF投与により血圧、心拍数、体温が上昇する。また、ペプチド性CRFアンタゴニストの α -helical CRF（9-41）はストレスによる血圧、心拍数、体温上昇を抑制する（例えば、非特許文献30 参照。）。

【0009】

実験動物の炎症部位やリウマチ性関節炎患者の関節液中において局所的にCRFの生成が増加している（例えば、非特許文献15 参照。）；CRFは肥満細胞の脱顆粒を惹起し、血管透過性を亢進する（例えば、非特許文献31 参照。）；自己免疫性甲状腺炎患者においてもCRFが検出される（例えば、非特許文献32 参照。）；実験的自己免疫性脳脊髄膜炎ラットにCRFを投与すると、麻痺などの症状の進行は著名に抑制された（例えば、非特許文献33 参照。）；先端巨大症患者の下垂体腺腫培養系においてurocortin（CRFの類縁体）は成長ホルモン分泌を増加させた（例えば、非特許文献34 参照。）。さ

らに、CRFは白血球におけるインターロイキン1やインターロイキン2等のサイトカインの分泌を刺激する（例えば、非特許文献35、非特許文献36 参照。）；CRF投与及びストレス負荷によりTリンパ球の増殖、ナチュラルキラー細胞活性は低下する。ペプチド性CRFアンタゴニストの α -helical CRF（9-41）はCRF投与及びストレス負荷によるこれら免疫細胞の機能低下を改善する（例えば、非特許文献37 参照。）；CRF投与により呼吸が著しく増加する（例えば、非特許文献38 参照。）。長期人工呼吸器を装着した高齢の患者ではCRF投与により呼吸の増悪と不眠が認められた（例えば、非特許文献39 参照。）。

【0010】

上記研究報告から、CRFアンタゴニストは、大うつ病、単発性うつ病、再発性うつ病、うつ病による幼児虐待、産後うつ病を含むうつ病及び抑うつ症状、そう病不安症、全般性不安障害、パニック障害、恐怖症、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、チューレット症候群、自閉症、感情障害、情緒障害、双極性障害、循環性格、分裂病、アルツハイマー病、アルツハイマー型老年性痴呆、パーキンソン病・ハンチントン病等の神経変性疾患、多発梗塞性痴呆、老年期の痴呆、神経性食思不振症、食欲亢進及び他の摂食障害、肥満、糖尿病、アルコール依存症、コカイン、ヘロイン、ベンゾジアゼピンなどに対する薬物嗜好、薬物あるいはアルコール禁断症状、睡眠障害、不眠症、偏頭痛、ストレス性頭痛、筋緊張性頭痛、虚血性神経障害、興奮毒性神経障害、脳卒中、進行性核上麻痺、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、筋肉痙攣、慢性疲労症候群、精神社会的発育不全、てんかん、頭部外傷、脊髄外傷、書痙、痙攣性斜頸、筋肉痙攣、頸肩腕症候群、原発性緑内障、メニエール症候群、自律神経失調症、脱毛症、心臓神経症、胃腸神経症、膀胱神経症を含む神経症、消化性潰瘍、過敏性腸症候群、潰瘍性大腸炎、クローン病、下痢、便秘、術後イレウス、ストレスに伴う胃腸機能異常及び神経性嘔吐、高血圧、神経性狭心症を含む心臓血管障害、頻脈、鬱血性心麻痺、過呼吸症候群、気管支喘息、無呼吸症候群、乳児突然死症候群、炎症性障害（例えばリウマチ様関節炎、骨関節炎、腰痛等）、疼痛、アレルギー性疾患（例えばアトピー性皮膚炎、湿疹、蕁麻疹、乾癬等）、インポテンツ、更年期障害、受精障害

、不妊症、癌、H I V感染時の免疫機能異常、ストレスによる免疫機能異常、出血性ストレス、クッシング症候群、甲状腺機能異常、脳脊髄炎、先端巨大症、失禁、骨粗鬆症等の治療・予防に優れた効果を発揮するものと期待することができる。C R Fアンタゴニストとして、例えば、ヒトや他の哺乳類のC R Fのアミノ酸配列の一部を改変または欠損させたペプチド型のC R F受容体アンタゴニストに関する報告があり、当該アンタゴニストのA C T H放出抑制作用や抗不安作用を示すとされている（例えば、非特許文献40，非特許文献41，非特許文献6参照。）。しかしながら、ペプチド誘導体は、生体内での化学的安定性や経口吸収性、生体利用率、脳内移行性、等の薬物動態学的観点から、医薬品としての利用価値は低いといわざるを得ない。

【0011】

一方、非ペプチド型のC R Fアンタゴニストに関しては以下のような報告がある。

【0012】

[1] ピラゾロトリアジン化合物（例えば、特許文献1 参照。）、ピラゾロピリミジン化合物（例えば、特許文献2 参照。）、イミダゾ [1, 2-a] ピラジン化合物（例えば、特許文献3 参照。）、イミダゾ [1, 2-a] ピリジン化合物（例えば、特許文献4 参照。）、

[2] ベンズイミダゾール化合物（例えば、特許文献5 参照。）、イミダゾピリミジン化合物およびイミダゾピリジン化合物（例えば、特許文献6 参照。）、イミダゾ [4, 5-c] ピラゾール化合物（例えば、特許文献7 参照。）、ベンズイミダゾール化合物（例えば、特許文献8 参照。）、イミダゾーピリジン化合物、イミダゾーピリダジン化合物およびイミダゾートリアジン化合物（例えば、特許文献9 参照。）、1H-イミダゾ [4, 5-d] ピリダジン-7-オン化合物および3H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-4-オン化合物（例えば、特許文献10 参照。）、イミダゾピリミジン化合物およびイミダゾピリジン化合物（例えば、特許文献11 参照。）、イミダゾール化合物（例えば、特許文献12 参照。）、等がある。

【0013】

また、ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン骨格を有する化合物に関しては以下のような報告があるが、本発明にかかる式 (I) で示される化合物を含むものではなく、また、CRF受容体拮抗作用に関する記載も無い。(例えば、特許文献13～特許文献16 参照。)

【0014】

【非特許文献1】

Science, 213, 1394 (1981)

【非特許文献2】

Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 80, 4851 (1983)

【非特許文献3】

EMBO J. 5, 775 (1983)

【非特許文献4】

Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes, 105, 65(1997)

【非特許文献5】

Recent Prog. Horm. Res., 39, 245 (1983)

【非特許文献6】

Brain Res. Rev., 15, 71 (1990)

【非特許文献7】

Pharmacol. Rev., 43, 425 (1991)

【非特許文献8】

Journal of Endocrinology, 160,1 (1999)

【非特許文献9】

Brain Res., 509, 80 (1990)

【非特許文献10】

Regulatory Peptides, 18, 37 (1987)

【非特許文献11】

J. Neurosci., 14(5), 2579 (1994)

【非特許文献12】

Psychopharmacology, 103, 227 (1991)

【非特許文献 1 3】

Nature, 305, 232 (1983)

【非特許文献 1 4】

Pharmacol. Biochem. Behav., 26, 699 (1987)

【非特許文献 1 5】

TIPS, 17, 166 (1996)

【非特許文献 1 6】

Brain Res., 278, 332 (1983)

【非特許文献 1 7】

Am. J. Psychiatry, 144(7), 873 (1987)

【非特許文献 1 8】

Neurology, 37, 905 (1987)

【非特許文献 1 9】

Brain Res., 437, 355 (1987)

【非特許文献 2 0】

Endocrinology, 130(6), 3378 (1992)

【非特許文献 2 1】

Brain Res. Bull., 17(3), 285 (1986)

【非特許文献 2 2】

Annal of the New York Academy of Sciences, 807, 233 (1993)

【非特許文献 2 3】

Am. J. Physiol., 262, G616 (1992)

【非特許文献 2 4】

Am. J. Physiol., 258, G152 (1990)

【非特許文献 2 5】

Life Sci., 45, 907 (1989)

【非特許文献 2 6】

Gastroenterology, 95, 1510 (1988)

【非特許文献 2 7】

Gastroenterol., 109, 1772 (1995);

【非特許文献 2 8】

Neurogastroenterol. Mot., 8, 9 (1996)

【非特許文献 2 9】

Gut, 42, 845 (1998)

【非特許文献 3 0】

J. Physiol., 460, 221 (1993)

【非特許文献 3 1】

Endocrinology, 139(1), 403 (1998)

【非特許文献 3 2】

Am. J. Pathol., 145, 1159 (1994)

【非特許文献 3 3】

J. Immunol., 158, 5751 (1997)

【非特許文献 3 4】

Endocri. J, 44, 627 (1997)

【非特許文献 3 5】

J. Neuroimmunol., 23, 256 (1989)

【非特許文献 3 6】

Neurosci. Lett., 120, 151 (1990)

【非特許文献 3 7】

Endocrinology, 128(3), 1329 (1991)

【非特許文献 3 8】

Eur. J. Pharmacol., 182, 405 (1990)

【非特許文献 3 9】

Acta Endocrinol. Copenh., 127, 200 (1992)

【非特許文献 4 0】

Science, 224, 889(1984)

【非特許文献 4 1】

J. Pharmacol. Exp. Ther., 269, 564 (1994)

【 0 0 1 5 】

【特許文献 1】

W O 0 0 5 9 9 0 7

【特許文献 2】

W O 0 0 5 9 9 0 8

【特許文献 3】

W O 0 2 0 6 2 8 6

【特許文献 4】

W O 9 8 3 5 9 6 7

【特許文献 5】

E P 0 8 1 2 8 3 1

【特許文献 6】

E P 0 9 9 4 8 7 7

【特許文献 7】

W O 9 9 1 0 3 5 0

【特許文献 8】

W O 0 0 0 1 6 7 5

【特許文献 9】

W O 0 0 0 1 6 9 7

【特許文献 1 0】

W O 0 0 3 9 1 2 7

【特許文献 1 1】

W O 0 1 4 4 2 4 8

【特許文献 1 2】

W O 0 2 0 5 8 7 0 4

【特許文献 1 3】

U S 5 4 5 7 2 0 0

【特許文献 1 4】

U S 4 9 2 5 8 4 9

【特許文献 15】

US 5 5 6 5 4 6 8

【特許文献 16】

US 5 6 9 1 3 4 7

【発明が解決しようとする課題】

上記の如く、医薬として有用な CRF 受容体アンタゴニストの提供が切望されているが、優れた CRF 受容体アンタゴニスト作用を示し、且つ、医薬として、薬理活性、投与量、安全性等の点を満足させ臨床で有効に作用する薬剤は未だ見出されていない。即ち、本発明の目的は、そのような優れた CRF 受容体アンタゴニストを探索し、見出すことにある。

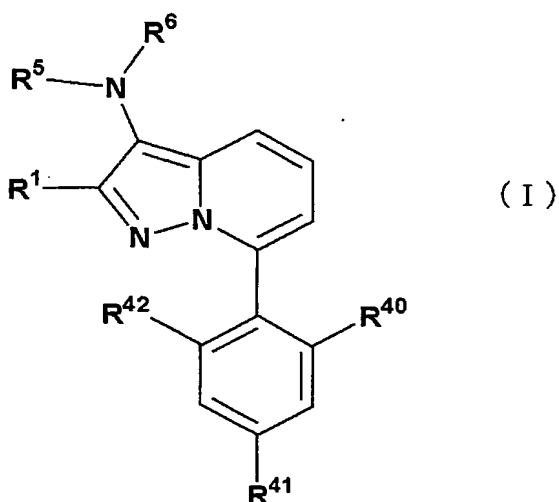
【0016】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記事情に鑑みて、鋭意検討を重ね、精力的に研究を行った結果、優れた CRF 受容体アンタゴニスト作用を有する新規な化合物を見出した。すなわち本発明は、

<1>式

【化9】

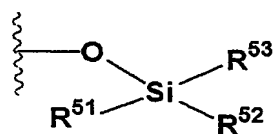


[式中、R¹は式-G¹_z-R¹_z（式中、G¹_zは単結合、酸素原子または硫黄原子を意味する；R¹_zはメチル基またはエチル基を意味する。）で表わされる基またはメトキシメチル基を意味する；

R⁵およびR⁶はそれぞれ独立して水素原子、t-ブトキシカルボニル基または式-X^{6b}-X^{7b}（式中、X^{6b}はメチレン基を意味する；X^{7b}はC₁-6アルキル基、C₃-8シクロアルキル基、テトラヒドロピラン-イル基またはテトラヒドロフラン-イル基を意味する。）で表わされる基を意味する；

R⁴⁰、R⁴¹およびR⁴²のうち2つはC₁-6アルコキシ基を意味し、残り1つは式-V^{1a}-V^{2a}（式中、V^{1a}は単結合、式-CO-、C₁-6アルキレン基、C₂-6アルケニレン基、C₂-6アルキニレン基を意味する；V^{2a}は水素原子、水酸基、下記置換基B群から選ばれる1~3個の基を有してもよいC₁-6アルキル基、下記置換基B群から選ばれる1~3個の基を有してもよいC₁-6アルコキシ基、-N(R^{3c})R^{3d}（式中、R^{3c}およびR^{3d}は、それぞれ独立して水素原子または下記置換基B群から選ばれる1~3個の基を有してもよいC₁-6アルキル基を意味する。）で表わされる基を意味する。）で表わされる基、式

【化10】



（式中R⁵¹、R⁵²およびR⁵³はそれぞれ独立してC₁-6アルキル基またはフェニル基を意味する。）で表わされる基、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、ピロリジニル基、ピペラジニル基、ピペリジル基、モルフォリニル基、C₃-8シクロアルキル基、テトラヒドロピラン-イル基またはテトラヒドロフラン-イル基を意味する。）で表わされる基を意味する。

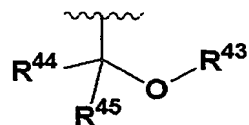
<置換基B群>

フッ素原子、塩素原子、臭素原子、シアノ基、C₁-6アルコキシ基、ピロリジニル基、ピペラジニル基、ピペリジル基、モルフォリニル基、C₃-8シクロアルキル基、テトラヒドロピラン-イル基およびテトラヒドロフラン-イル基からなる群。］で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

<2>R¹がメチル基、エチル基、メトキシ基、メチルチオ基またはメトキシメ

チル基である前記<1>記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。
 <3>R⁴⁰ および R⁴² がそれぞれ独立して C₁ - 6 アルコキシ基を意味し、
 R⁴¹ が式

【化11】



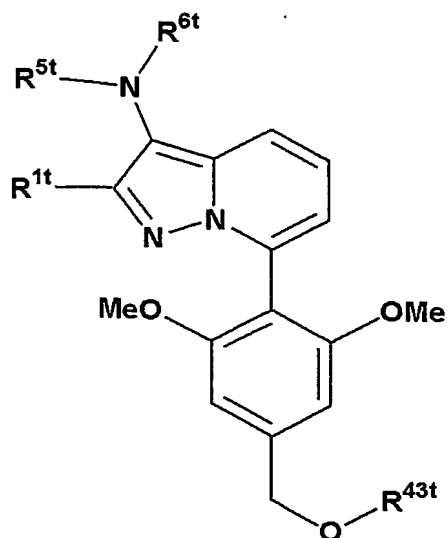
(式中、R⁴⁴ および R⁴⁵ はそれぞれ独立して、水素原子または C₁ - 6 アルキル基を意味する；R⁴³ は下記置換基 B 群から選ばれる 1 ~ 3 個の基を有してもよい C₁ - 6 アルキル基を意味する。

<置換基 B 群>

フッ素原子、塩素原子、臭素原子、シアノ基、C₁ - 6 アルコキシ基、ピロリジニル基、ピペラジニル基、ピペリジル基、モルフォリニル基、C₃ - 8 シクロアルキル基、テトラヒドロピラン-1-イル基およびテトラヒドロフラン-1-イル基からなる群。)で表わされる基である前記<1>記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

<4>式

【化12】



[式中、R^{5t} および R^{6t} は、それぞれ独立してシクロプロピルメチル基、(4-テトラヒドロピラニル)メチル基、(3-テトラヒドロフラニル)メチ

ル基または（2-テトラヒドロフラニル）メチル基を意味する；

R¹t は、メトキシ基、メチルチオ基、メチル基、エチル基またはメトキシメチル基を意味する；R⁴³t はC₁-6アルキル基を意味する。]

で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

<5>R⁴³t がメチル基である前記<4>記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

<6>R¹t がメトキシ基、メチルチオ基またはエチル基である前記<4>記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

<7>R⁵t がシクロプロピルメチル基または（4-テトラヒドロピラニル）メチル基である前記<4>記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

<8>R⁵t が（4-テトラヒドロピラニル）メチル基である前記<4>記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

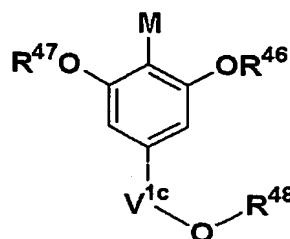
<9>R⁵t が（4-テトラヒドロピラニル）メチル基であり、R⁶t がシクロプロピルメチル基である前記<4>記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

<10>化合物が、N-シクロプロピルメチル-N-7-[2, 6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-エチルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル-N-テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチルアミン、N-シクロプロピルメチル-N-7-[4-(エトキシメチル)-2, 6-ジメトキシフェニル]-2-エチルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル-N-テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチルアミン

またはN-シクロプロピルメチル-N-[7-[2, 6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-(メチルスルファニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル]-N-テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチルアミンである前記<1>記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

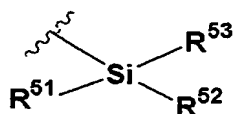
<11>式

【化13】



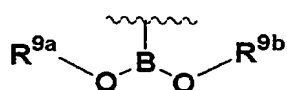
(式中、 R^{48} は水素原子、下記置換基B群から選ばれる1～3個の基を有してもよいC₁～6アルキル基、下記置換基B群から選ばれる1～3個の基を有してもよいベンジル基、2-テトラヒドロピラニル基または式

【化14】



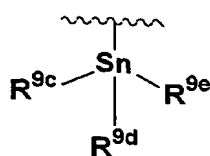
(式中 R^{51} 、 R^{52} および R^{53} はそれぞれ独立してC₁～6アルキル基またはフェニル基を意味する。)で表わされる基を意味する。; R^{46} および R^{47} はそれぞれC₁～6アルキル基を意味する; V^{1c} はC₁～6アルキレン基を意味する; M は式

【化15】



(式中、 R^{9a} および R^{9b} はそれぞれ独立して水素原子またはC₁～6アルキル基を意味し、または R^{9a} および R^{9b} は結合して一緒になり、1,2-エチレン基、1,3-プロピレン基または2,3-ジメチルブタン-2,3-ジイル基を意味する。)で表わされる基または式

【化16】



(式中、 R^{9c} 、 R^{9d} および R^{9e} はそれぞれ独立してC₁～6アルキル基を意味する。)で表わされる基を意味する。

<置換基B群>

フッ素原子、塩素原子、臭素原子、シアノ基、C₁—6 アルコキシ基、ピロリジニル基、ピペラジニル基、ピペリジル基、モルフォリニル基、C₃—8 シクロアルキル基、テトラヒドロピラン—イル基およびテトラヒドロフラン—イル基からなる群。

ただし、

① 4—(ヒドロキシメチル)—2, 6—ジメトキシフェニルホウ酸および

② 4—((t-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)—2, 6—ジメトキシフェニルホウ酸、を除く。)で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

<12> R⁴⁶ および R⁴⁷ がメチル基であり、V^{1c} がメチレン基である前記<11>記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

<13> R⁴⁶ および R⁴⁷ がメチル基であり、V^{1c} がメチレン基であり、かつ R⁴⁸ がメチル基である前記<11>記載の化合物。

<14> 前記<1>記載の化合物もしくはその塩を含有してなる副腎皮質刺激ホルモン放出因子 (Corticotropin-releasing factor; CRF) 受容体アンタゴニスト。

<15> 前記<1>記載の化合物もしくはその塩を含有してなる副腎皮質刺激ホルモン放出因子 (CRF) 1 受容体のアンタゴニスト。

<16> 前記<1>記載の化合物もしくはその塩を含有してなる副腎皮質刺激ホルモン放出因子 (CRF) が関与する疾患の治療剤または予防剤。

<17> 前記<1>記載の化合物もしくはその塩を含有してなるうつ病、抑うつ症状、そう病、不安症、全般性不安障害、パニック障害、恐怖症、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、チューレット症候群、自閉症、感情障害、情緒障害、双極性障害、循環性格または分裂病の治療剤または予防剤。

<18> 前記<1>記載の化合物もしくはその塩を含有してなる消化性潰瘍、過敏性腸症候群、潰瘍性大腸炎、クローン病、下痢、便秘、術後イレウス、ストレスに伴う胃腸機能異常または神経性嘔吐の治療剤または予防剤、などに関するものである。

【0017】

以下に、本願明細書において記載する記号、用語等の意義を説明し、本発明を詳細に説明する。

なお、本願明細書中においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことがあるが、本発明には化合物の構造上生ずる総ての幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体等の異性体および異性体混合物を含み、便宜上の式の記載に限定されるものではなく、いずれか一方の異性体でも混合物でもよい。従って、本発明化合物には、分子内に不斉炭素原子を有し光学活性体およびラセミ体が存在することがあり得るが、本発明においては限定されず、いずれもが含まれる。また、結晶多形が存在することもあるが同様に限定されず、いずれかの結晶形が単一であっても結晶形混合物であってもよく、そして、本発明にかかる化合物には無水物と水和物とが包含される。さらに、本発明にかかる化合物が生体内で分解されて生じる、いわゆる代謝物も本発明の特許請求の範囲に包含される。

【0018】

本願明細書における「CRF受容体アンタゴニスト」とは、CRF受容体を不活性化することができる物質を意味する。さらに当該物質には、CRFの生理学的作用を減弱または阻害することができる物質も含まれる。

【0019】

本願明細書における「CRFが関与する疾患」または「CRF受容体が関与する疾患」に含まれる疾患としては、例えばうつ病、抑うつ症状（大うつ病、単発性うつ病、再発性うつ病、うつ病による幼児虐待または産後うつ病、等）、そう病、不安症、全般性不安障害、パニック障害、恐怖症、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、チューレット症候群、自閉症、感情障害、情緒障害、双極性障害、循環性格、分裂病、消化性潰瘍、過敏性腸症候群、潰瘍性大腸炎、クローン病、下痢、便秘、術後イレウス、ストレスに伴う胃腸機能異常、神経性嘔吐、アルツハイマー病、アルツハイマー型老年性痴呆、神経変性疾患、多発梗塞性痴呆、老年期の痴呆、神経性食思不振症、摂食障害、肥満、糖尿病、アルコール依存症、薬物嗜好、薬物禁断症状、アルコール禁断症状、睡眠障害、不眠症、偏頭痛、ストレス性頭痛、筋緊張性頭痛、虚血性神経障害、興奮毒性神経障害、脳卒中、

進行性核上麻痺、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、筋肉痙攣、慢性疲労症候群、精神社会的発育不全、てんかん、頭部外傷、脊髄外傷、書痙、痙性斜頸、筋肉痙攣、頸肩腕症候群、原発性緑内障、メニエール症候群、自律神経失調症、脱毛症、神経症、高血圧、心臓血管障害、頻脈、鬱血性心麻痺、過呼吸症候群、気管支喘息、無呼吸症候群、乳児突然死症候群、炎症性障害、疼痛、アレルギー性疾患、インポテンツ、更年期障害、受精障害、不妊症、癌、HIV感染時の免疫機能異常、ストレスによる免疫機能異常、出血性ストレス、クッシング症候群、甲状腺機能異常、脳脊髄膜炎、先端巨大症、失禁、骨粗鬆症、等があげられる。本発明にかかる化合物は、前記疾患の治療または予防に有効である。

【0020】

本願明細書における「神経変性疾患」とは、急性変性疾患または慢性変性疾患を示し、具体的には例えばくも膜下出血、脳血管障害急性期等による神経障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、筋萎縮性側索硬化症、脊髄小脳変性症等を示す。本願明細書における「摂食障害」とは、食欲亢進、拒食症等を示す。本願明細書における「心臓血管障害」とは、神経性狭心症等を示す。本願明細書における「炎症性障害」とは、例えばリウマチ様関節炎、骨関節炎、腰痛等を示し、「アレルギー性疾患」とは、例えばアトピー性皮膚炎、湿疹、蕁麻疹、乾癬等を示す。

本願明細書において、「n-」とはnormalを、「sec-」とはsecondaryを、「tert-」または「t-」とはtertiaryを、それぞれ示す。

【0021】

[R¹の意義]

R¹は式-G^{1z}-R^{1z}（式中、G^{1z}は単結合、酸素原子または硫黄原子を意味する；R^{1z}はメチル基またはエチル基を意味する。）で表わされる基またはメトキシメチル基を意味するが、好ましき例としてはメチル基、エチル基、メトキシ基、メチルチオ基またはメトキシメチル基であり、より好ましきエチル基、メトキシ基またはメチルチオ基でありさらに好ましきエチル基である。

【0022】

[R⁵およびR⁶の意義]

R⁵およびR⁶はそれぞれ独立して、水素原子、t-ブトキシカルボニル基または式-X^{6b}-X^{7b}（式中、X^{6b}はメチレン基を意味する；X^{7b}はC₁-6アルキル基、C₃-8シクロアルキル基、テトラヒドロピラン-1-イル基またはテトラヒドロフラン-1-イル基を意味する。）で表わされる基を意味する。

好ましくは、R⁵およびR⁶はそれぞれ独立してn-プロピル基、n-ブチル基、（シクロブチル）メチル基、シクロプロピルメチル基、（テトラヒドロピラニル）メチル基、（テトラヒドロフラニル）メチル基を意味する。

より好ましくは、R⁵およびR⁶はそれぞれ独立してシクロプロピルメチル基、（4-テトラヒドロピラニル）メチル基、（3-テトラヒドロフラニル）メチル基または（2-テトラヒドロフラニル）メチル基を意味する。

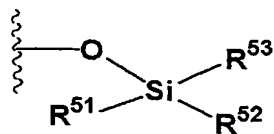
さらに好ましくは、R⁵がシクロプロピルメチル基または（4-テトラヒドロピラニル）メチル基を意味し、もっとも好ましくはR⁵がシクロプロピルメチル基であり、R⁶が（4-テトラヒドロピラニル）メチル基である。

【0023】

[R⁴⁰、R⁴¹およびR⁴²の意義]

R⁴⁰、R⁴¹およびR⁴²のうち2つはC₁-6アルコキシ基を意味し、残り1つは式-V^{1a}-V^{2a}（式中、V^{1a}は単結合、式-CO-、C₁-6アルキレン基、C₂-6アルケニレン基、C₂-6アルキニレン基を意味する；V^{2a}は水素原子、水酸基、下記置換基B群から選ばれる1～3個の基を有してもよいC₁-6アルキル基、下記置換基B群から選ばれる1～3個の基を有してもよいC₁-6アルコキシ基、-N(R^{3c})R^{3d}（式中、R^{3c}およびR^{3d}は、それぞれ独立して水素原子または前記置換基B群から選ばれる1～3個の基を有してもよいC₁-6アルキル基を意味する。）で表わされる基、式

【化17】



（式中R⁵¹、R⁵²およびR⁵³はそれぞれ独立してC₁-6アルキル基また

はフェニル基を意味する。)で表わされる基、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、ピロリジニル基、ピペラジニル基、ピペリジル基、モルフォリニル基、C₃-8シクロアルキル基、テトラヒドロピラン-1-イル基またはテトラヒドロフラン-1-イル基を意味する。)で表わされる基を意味する。

好ましくは、R⁴⁰、R⁴¹およびR⁴²のうち2つはメトキシ基を意味する。より好ましくはR⁴⁰およびR⁴²がメトキシ基を意味する。

【0024】

[R⁴³の意義]

R⁴³は前記置換基B群から選ばれる1~3個の基を有してもよいC₁-6アルキル基を意味する。好ましくは、R⁴³は前記置換基B群から選ばれる1~3個の基を有してもよいメチル基または前記置換基B群から選ばれる1~3個の基を有してもよいエチル基を意味し、より好ましくは前記置換基B群から選ばれる1~3個の基を有してもよいメチル基を意味し、さらに好ましくはメチル基を意味する。

【0025】

[R⁴⁴およびR⁴⁵の意義]

R⁴⁴およびR⁴⁵はそれぞれ独立して、水素原子またはC₁-6アルキル基を意味する；

好ましくは、R⁴⁴およびR⁴⁵はそれぞれ独立して、水素原子またはメチル基を意味し、より好ましくはR⁴⁴およびR⁴⁵は水素原子を意味する。

【0026】

[R^{1t}の意義]

R^{1t}は、メトキシ基、メチルチオ基、メチル基、エチル基またはメトキシメチル基を意味する；好ましくは、R^{1t}は、メトキシ基、メチルチオ基またはエチル基を意味し、より好ましくはエチル基を意味する。

【0027】

[R⁴⁶およびR⁴⁷の意義]

R⁴⁶およびR⁴⁷はそれぞれC₁-6アルキル基を意味する。好ましくは、R

46 および R⁴⁷ はメチル基を意味する。

【0028】

[V^{1c}の意義]

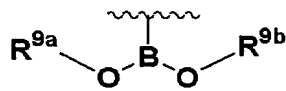
V^{1c} は C₁ - 6 アルキレン基を意味する。好ましくは V^{1c} はメチレン基を意味する。

【0029】

[Mの意義]

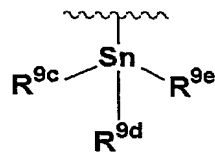
M は式

【化18】



(式中、R^{9a} および R^{9b} はそれぞれ独立して水素原子または C₁ - 6 アルキル基を意味し、または R^{9a} および R^{9b} は結合して一緒になり、1, 2-エチレン基、1, 3-プロピレン基または 2, 3-ジメチルブタン-2, 3-ジイル基を意味する。) で表わされる基または式

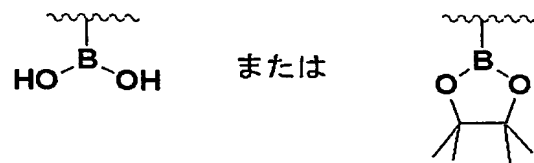
【化19】



(式中、R^{9c}、R^{9d} および R^{9e} はそれぞれ独立して C₁ - 6 アルキル基を意味する。) で表わされる基を意味する；

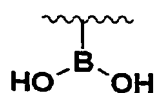
好ましくは M は式

【化20】



で表わされる基を意味し、好ましくは式

【化 2 1】



で表わされる基を意味する。

【0030】

本願明細書において表わされる「ピロリジニル基」とは、ピロリジンから任意の水素原子を1個除いて誘導される一価の基である、具体的には例えば1-ピロリジニル基、2-ピロリジニル基または3-ピロリジニル基を意味する。

【0031】

本願明細書において表わされる「ピペラジニル基」とは、ピペラジンから任意の水素原子を1個除いて誘導される一価の基である、具体的には例えば1-ピペラジニル基、2-ピペラジニル基、3-ピペラジニル基または4-ピペラジニル基を意味する。

【0032】

本願明細書において表わされる「ピペリジニル基」とは、ピペリジンから任意の水素原子を1個除いて誘導される一価の基である、具体的には例えば1-ピペリジニル基、2-ピペリジニル基、3-ピペリジニル基または4-ピペリジニル基を意味する。

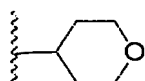
【0033】

本願明細書において表わされる「モルフォリニル基」とは、モルフォリンから任意の水素原子を1個除いて誘導される一価の基である、具体的には例えば2-モルフォリニル基、3-モルフォリニル基または4-モルフォリニル基を意味する。

【0034】

本願明細書において表わされる「テトラヒドロピラン-イル基」とは、テトラヒドロピランから任意の水素原子を1個除いて誘導される一価の基である、具体的には例えばテトラヒドロピラン-2-イル基、テトラヒドロピラン-3-イル基またはテトラヒドロピラン-4-イル基を意味し、好ましくは式

【化 2 2】

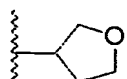


で表されるテトラヒドロピラン-4-イル基を意味する。

【0035】

本願明細書において表わされる「テトラヒドロフラン-イル基」とは、テトラヒドロフランから任意の水素原子を1個除いて誘導される一価の基である、具体的には例えばテトラヒドロフラン-2-イル基、またはテトラヒドロフラン-3-イル基を意味し、好ましくは式

【化23】



で表されるテトラヒドロフラン-3-イル基を意味する。

【0036】

本願明細書において表される（4-テトラヒドロピラニル）メチル基とは前記テトラヒドロピラン-4-イル基で置換されたメチル基を意味する。

【0037】

本願明細書において表される（2-テトラヒドロフラニル）メチル基とは前記テトラヒドロフラン-2-イル基で置換されたメチル基を意味する。

【0038】

本願明細書において表される（3-テトラヒドロフラニル）メチル基とは前記テトラヒドロフラン-3-イル基で置換されたメチル基を意味する。

【0039】

本願明細書におけるハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、等の原子である。

【0040】

本願明細書におけるC₁₋₆アルキル基とは、炭素数が1～6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を示し、好ましくはメチル基、エチル基、n-プロピル基、iso-プロピル基、n-ブチル基、iso-ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、1,1-ジメチルプロピル基、1,2-ジメチルプロピル基、2,2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、2-エチルプロピル基、n-ヘキシル基、1-メチル-2-エチルプロピル基、

1-エチル-2-メチルプロピル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1-プロピルプロピル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、2-エチルブチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、等の基であり、より好ましくはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*so-プロピル基または*tert*-ブチル基であり、さらに好ましくはメチル基、エチル基、*i*so-プロピル基である。

【0041】

本願明細書におけるC₂-6アルケニル基とは、炭素数が2~6個の直鎖状または分枝鎖状のアルケニル基を示し、当該基における好ましい基における好適な例はビニル基、アリル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、イソプロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基、3-メチル-1-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基、3-メチル-2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、1-ペンテニル基、1-ヘキセニル基、1, 3-ヘキサンジエニル基、1, 6-ヘキサンジエニル基、等である。

【0042】

本願明細書におけるC₂-6アルキニル基とは、炭素数が2~6個のアルキニル基を示し、当該基における好適な例はエチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、3-メチル-1-プロピニル基、1-エチニル-2-プロピニル基、2-メチル-3-プロピニル基、1-ペンチニル基、1-ヘキシニル基、1, 3-ヘキサンジイニル基、1, 6-ヘキサンジイニル基、等である。

【0043】

本願明細書において用いる「C₁-6アルキレン基」とは前記定義「C₁-6アルキル基」から任意の位置の水素原子をさらに1個除いて誘導される二価の基を意味し、具体的には例えば、メチレン基、エチレン基、メチルエチレン基、プロピレン基、エチルエチレン基、1, 1-ジメチルエチレン基、1, 2-ジメチルエチレン基、トリメチレン基、1-メチルトリメチレン基、1-エチルトリメチレン基、2-メチルトリメチレン基、1, 1-ジメチルトリメチレン基、テト

ラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基などが挙げられ、好ましくはメチレン基、1, 2-エチレン基であり、より好ましくはメチレン基である。

【0044】

本願明細書において用いる「C₂-6アルケニレン基」とは前記定義「C₂-6アルケニル基」からさらに水素原子を1個除いて誘導される二価の基を意味し、具体的には例えば、ビニレン基、プロペニレン基、ブテニレン基、ペンテニレン基、ヘキセニレン基などが挙げられる。好ましくはビニレン基、プロペニレン基、ブテニレン基、ペンテニレン基であり、より好ましくはビニレン基、プロペニレン基、ブテニレン基であり、さらに好ましくは1, 2-ビニレン基、1, 3-プロペニレン基である。

【0045】

本願明細書において用いる「C₂-6アルキニレン基」とは前記定義の「C₂-6アルキニル基」からさらに水素原子を1個除いて誘導される二価の基を意味し、具体的には例えば、エチニレン基、プロピニレン基、ブチニレン基、ペンチニレン基、ヘキシニレン基などが挙げられる。好ましくはエチニレン基、プロピニレン基、ブチニレン基、ペンチニレン基であり、より好ましくはエチニレン基、プロピニレン基、ブチニレン基であり、さらに好ましくはエチニレン基、プロピニレン基である。

【0046】

本願明細書におけるC₃-8シクロアルキル基とは、3~8個の炭素原子の環状の脂肪族炭化水素基を示し、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、等があげられ、好ましくはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基であり、より好ましくはシクロプロピル基である。

【0047】

本願明細書におけるC₁-6アルコキシ基とは、前記定義の「C₁-6アルキル基」が結合したオキシ基を示し、例えばメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、i s o-プロポキシ基、s e c-プロポキシ基、n-ブトキシ基、i s o-ブトキシ基、s e c-ブトキシ基、t e r t-ブトキシ基、n-ペンチルオ

キシ基、i s o-ペンチルオキシ基、s e c-ペンチルオキシ基、n-ヘキソキシ基、i s o-ヘキソキシ基、1, 1-ジメチルプロピルオキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、2, 2-ジメチルプロピルオキシ基、2-エチルプロポキシ基、1-メチル-2-エチルプロポキシ基、1-エチル-2-メチルプロポキシ基、1, 1, 2-トリメチルプロポキシ基、1, 1, 2-トリメチルプロポキシ基、1, 1-ジメチルブトキシ基、1, 2-ジメチルブトキシ基、2, 2-ジメチルブトキシ基、2, 3-ジメチルブチルオキシ基、1, 3-ジメチルブチルオキシ基、2-エチルブトキシ基、1, 3-ジメチルブトキシ基、2-メチルペントキシ基、3-メチルペントキシ基、ヘキシルオキシ基、等があげられ、好ましくはメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、i s o-プロポキシ基、s e c-プロポキシ基、n-ブトキシ基、i s o-ブトキシ基、s e c-ブトキシ基、t e r t-ブトキシ基であり、より好ましくはメトキシ基である。

【0048】

本明細書における置換基を有してもよいとは、前記置換基B群から選ばれる1～3個の基を有してもよいことを意味する。

【0049】

本発明の化合物 (I) の塩としては、本発明にかかる化合物と塩を形成するものであれば特に限定されないが、例えば、無機酸との塩、有機酸との塩、酸性アミノ酸との塩などが挙げられ、中でも薬理学的に許容される塩が好ましい。酸は、当該化合物1分子に対し0.1～5分子の適宜な比で塩を形成する。

無機酸との塩の好ましい例としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などとの塩が挙げられ、有機酸との塩の好ましい例としては、例えば酢酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、ステアリン酸、安息香酸、メタンサルホン酸、p-トルエンサルホン酸などとの塩が挙げられる。酸性アミノ酸との塩の好ましい例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

【0050】

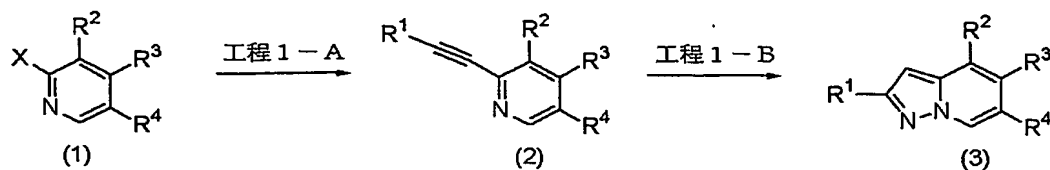
本発明にかかる前記式 (I) で表わされる化合物の代表的な製造法について以下に示す。なお、以下の製造スキームにおいて、R¹, R⁵, R⁶, R^{9a}, R

9b, R9c, R9d, R9e, R43, R44, R45, R46, R47, R48 およびMはそれぞれ前記定義と同意義を示す。R2, R3, R4は水素原子を意味する。Xはハロゲン原子（例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等）を意味する。Arは1～3個の式-V1a-V2a（式中、V1a、V2aはそれぞれ前記定義と同意義を表す）で表される基で置換されていてもよいフェニル基を意味する。R1c, R1dはそれぞれ置換基を有していてもよいC1-6アルキル基、C2-6アルケニル基、C2-6アルキニル基またはC3-8シクロアルキル基を意味する。Rcaは置換基を有していてもよいC1-6アルキル基または置換基を有していてもよいベンジル基を意味する。X'は臭素原子、ヨウ素原子および水素原子を意味する。Aはニトロソ基またはニトロ基を意味する。ProtNで表される基はアミノ基の保護基を意味する。ProtOで表される基は水酸基の保護基を意味する。BはArまたはXを意味する[ArとXはそれぞれ前記定義と同意義を示す。]。LevはX[Xは前記定義と同意義を示す。]またはスルホン酸エステル（例えばパラトルエンスルフォニルオキシ基やメタンスルフォニルオキシ基）などの脱離基を意味する。R11a, R11b, R11cおよびR11dはC1-6アルキル基、C3-8シクロアルキル基、C3-8シクロアルキルC1-6アルキル基、C2-6アルケニル基、C2-6アルキニル基を意味し、R11bおよびR11cは一緒になって4～8員環を形成しても良くさらに環内にN, O, S原子などを複数個含まれてもよい置換基を意味する。nは1～6の整数を示す。また、以下に記載する「室温」とは、10℃～40℃の範囲をいう。

【0051】

製造方法1

【化24】



工程1-A: 式(1)で表される 2-ハロゲノピリジン誘導体を、パラジウム触媒とヨウ化銅(I)等の触媒存在下、アセチレン誘導体と塩基存在下、且つ、不

活性溶媒中にて、 $0^{\circ}\text{C}\sim 250^{\circ}\text{C}$ で反応させることによりアセチレン誘導体(2)を得ることができる。用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはトルエン、キシレン、アニソール、N, N-ジメチルホルムアミド、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、n-ブタノール、エタノール、メタノール、1-メチル-2-ピロリジノン、水等があげられ、これらは単独または混合溶媒として用いられる。用いる塩基は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、フッ化セシウム、フッ化カリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン、ジエチルアミン等があげられる。更にこれらの塩基を溶媒として使うこともできる。具体的に用いるパラジウムおよびニッケル触媒としては出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適にはテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、パラジウム(II)アセテート/トリフェニルホスフィン、塩化パラジウム(II)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)/トリ-tert-ブチルホスフィン、ジクロロ[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィン)-フェロセン]パラジウム(0)、[1, 2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン]ジクロロニッケル(II)、[1, 3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン]ジクロロニッケル(II)等があげられる。

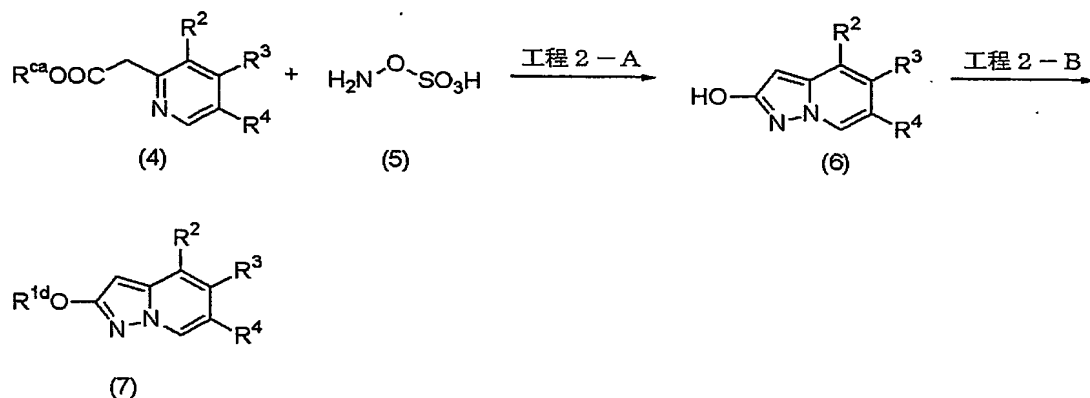
工程1-B: 式(2)で表されるアセチレン誘導体を $-50^{\circ}\text{C}\sim 40^{\circ}\text{C}$ の間で溶媒中もしくは無溶媒で、N-アミノ化剤(例えばヒドロキシルアミンO-スルホン酸、O-メシチレンスルホニルヒドロキシアミン等)で処理することにより得られるN-アミノピリジニウム塩を、ろ過などによる単離もしくはそのまま系内で、塩基存在下もしくは非存在下、 $0^{\circ}\text{C}\sim 250^{\circ}\text{C}$ の間で反応させることにより式(3)で表される閉環体を得ることができる。用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはトルエン、キシレン、アニソール、N, N-ジメチルホルムアミド、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、n-ブタノール、エタノール、メタノール、1-メチル-2-ピロリジノン等が

あげられ、これらは単独または混合溶媒として用いられる。用いる塩基は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、フッ化セシウム、フッ化カリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウム *tert*-ブトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド等である。

【0052】

製造方法 2

【化 2 5】



工程 2-A: 式 (4) で表される 2-ピリジル酢酸エステルとヒドロキシアミン-*O*-スルホン酸 (5) を、塩基存在下または非存在下、溶媒中で反応させることにより、式 (6) で表される 2-ヒドロキシピラゾロ [1, 5-a] ピリジン誘導体を得ることが出来る。反応温度は、通常 0℃～100℃である。用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適には、アセトン、酢酸、メタノール、エタノール、水等があげられ、これらは単独または混合溶媒として用いられる。

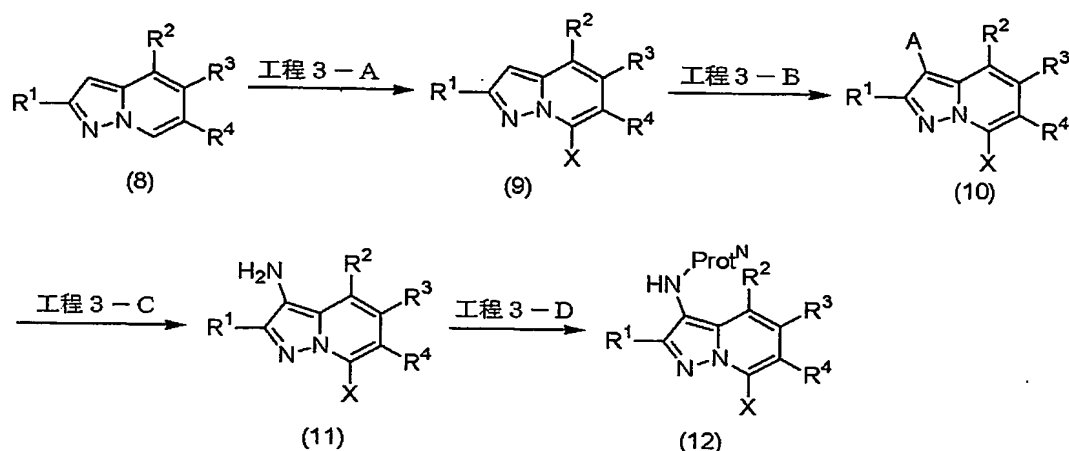
工程 2-B: 式 (6) で表される 2-ヒドロキシピラゾロ [1, 5-a] ピリジン誘導体を、溶媒中または無溶媒で、塩基存在下または非存在下、アルキル化剤と反応させることにより、式 (7) で表される誘導体を得ることが出来る。反応温度は、通常 0℃～100℃である。用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定され

ないが、好適には、アセトン、メタノール、エタノール、水等があげられ、これらは単独または混合溶媒として用いられる。また、アルキル化剤として、ジメチル硫酸、ジエチル硫酸、アルキルハライド、ジアゾメタン、トリメチルシリルジアゾメタン等があげられる。また、用いる塩基は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、フッ化セシウム、フッ化カリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン、ジエチルアミン、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム-*tert*-ブトキシド等があげられる。

【0053】

製造方法3

【化26】



工程3-A：式(8)で表されるピラゾロ[1,5-a]ピリジン誘導体を、不活性溶媒中、アルキルリチウム試薬（例えば*n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム等）で処理した後、ハロゲン化剤と反応させることにより、式(9)で表される7位にハロゲンが導入されたピラゾロ[1,5-a]ピリジン誘導体を得ることができる。反応温度は、通常-100℃～40℃である。用いるハロゲン化剤は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には臭素、ヨウ素、*N*-クロロこはく酸イミド、*N*-ブromoこはく酸イミド、*N*-ヨードこはく酸イミド、ヘキサクロロエタン、1,2-ジブromoエタン、1,2-ジブromo-1,1,2,2-テトラクロロエタン、1,2-ジヨードエタン等である。用い

る溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはヘキサン、ペンタン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等があげられ、これらは単独または混合溶媒として用いられる。

工程 3-B: 式 (9) で表されるピラゾロ [1, 5-a] ピリジン誘導体を、ニトロ化剤と、溶媒中もしくは無溶媒で反応させることにより、式 (10) で表される 3-ニトロピラゾロ [1, 5-a] ピリジン誘導体を得ることができる。反応温度は、通常 $-70^{\circ}\text{C} \sim 200^{\circ}\text{C}$ の間である。用いるニトロ化剤は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には硝酸銅三水和物、硝酸、発煙硝酸、硝酸ナトリウム、テトラフルオロほう酸ニトロニウム、 $\text{NH}_4^+ \text{NO}_3^-$ 等があげられる。用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適には無水酢酸、酢酸、硫酸、無水トリフルオロ酢酸、トリフルオロ酢酸、アセトニトリル、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等があげられ、これらは単独または混合溶媒として用いられる。

また、ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン誘導体 (9) を、溶媒中もしくは無溶媒で、亜硝酸ナトリウム等のニトロソ化剤と反応させることにより、式 (10) で表される 3-ニトロソピラゾロ [1, 5-a] ピリジン誘導体を得ることもできる。反応温度は、通常 $-40^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ である。用いるニトロソ化剤は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には亜硝酸ナトリウム、テトラフルオロほう酸ニトロニウムなどがあげられる。用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適には無水酢酸、酢酸、塩酸、硫酸、無水トリフルオロ酢酸、トリフルオロ酢酸、アセトニトリル、1, 2-ジメトキシエタン、水、エタノール等があげられ、これらは単独または混合溶媒として用いられる。

工程 3-C: 式 (10) で表されるニトロ誘導体またはニトロソ誘導体を、酸存在下または非存在下、溶媒中または無溶媒で、金属 (粉末) と反応させることによ

り、還元体である 3-アミノピラゾロ [1, 5-a] ピリジン誘導体(11)を得ることができる。反応温度は、通常、 -10°C ~ 150°C である。用いる金属(粉末)としては、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には亜鉛、鉄、塩化すず(II)、塩化ニッケル(II)等があげられる。また、用いる酸は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には酢酸、塩酸、硫酸等である。用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはメタノール、エタノール、n-ブタノール、水等があげられ、これらは単独または混合溶媒として用いられる。

別法として、式(10)で表されるニトロまたはニトロソ誘導体を、水素雰囲気下、不活性溶媒中、酸の存在下または非存在下で、Pd-Cなどの金属触媒を用いて、水素添加反応に付すことにより、還元体である 3-アミノピラゾロ [1, 5-a] ピリジン誘導体(11)を得ることができる。用いられる水素の圧力は、通常 1~100気圧で、反応温度は、通常 0°C ~ 200°C である。用いる酸及び金属触媒は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適な酸としては酢酸、トリフルオロ酢酸、塩酸等があげられ、好適な金属触媒としてはPd-C, PtO₂, Pt-C, Raney-Ni等があげられる。用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはメタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、酢酸エチル、アセトン、N,N-ジメチルホルムアミド等があげられ、これらは単独または混合溶媒として用いられる。また、本反応においては、蟻酸アンモニウムなどをメタノールなどの溶媒中で、加熱することにより系内で水素を発生させ、金属触媒存在下反応させることによっても 3-アミノピラゾロ [1, 5-a] ピリジン誘導体(11)を得ることができる。

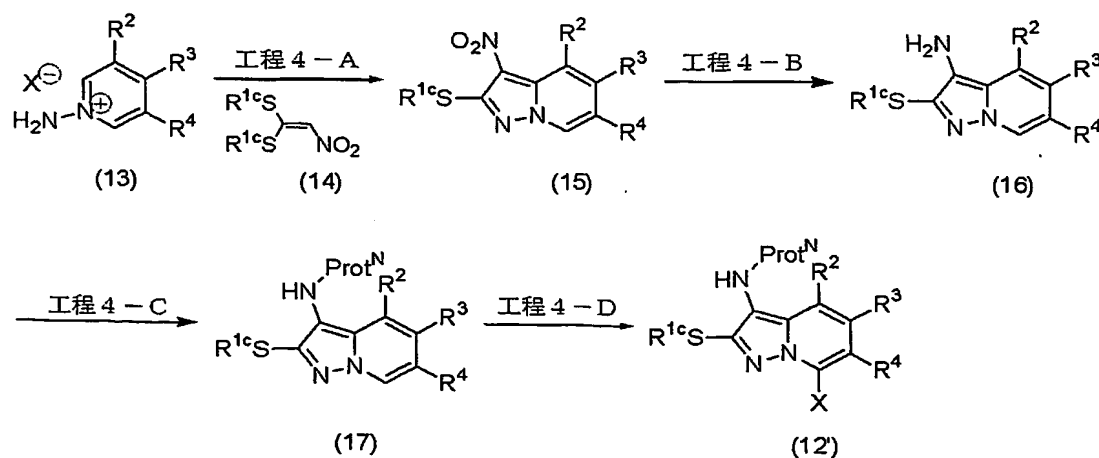
工程 3-D: 式(11)で表される 3-アミノピラゾロ [1, 5-a] ピリジン誘導体を、アミノ基の保護試薬(例えば二炭酸tert-ブチル等)との反応に付すことにより、3位のアミノ基がカルバメイト基(例えばtert-ブトキ

シカルボニル基等)で保護された3-アミノピラゾロ[1,5-a]ピリジン誘導体(12)を得ることができる。反応は、溶媒中または無溶媒、且つ、塩基存在下または非存在下で行われる。また反応温度は、通常、 $-70^{\circ}\text{C}\sim 150^{\circ}\text{C}$ である。用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、N,N-ジメチルホルムアミド等があげられ、これらは単独または混合溶媒として用いられる。用いる塩基とは、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適にはトリエチルアミン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム、4-(ジメチルアミノ)ピリジン、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド等である。用いる保護基(スキーム中の「Prot^N」)として好適な例としては、tert-ブトキシカルボニル(Boc)以外に、9-フルオレニルメトキシカルボニル(Fmoc)、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル(Troc)等があげられ、その際にはその保護基に適した試薬および溶媒を用いた反応条件下で行うことによって、3位のアミノ基が保護される。

【0054】

製造方法4

【化27】



工程4-A: 式(13)で表される1-アミノピリジニウム塩誘導体を、式(14)で表

される 1, 1-ビス (アルキルチオ) -2-ニトロエチレン誘導体と、塩基存在下もしくは非存在下、溶媒中もしくは無溶媒で反応させることにより、式 (15) で表される 3-ニトロピラゾロ [1, 5-a] ピリジン誘導体を得ることができる (参考文献; *Heterocycles*, 1977, 6, 379)。反応温度は、通常 0℃～200℃の間である。用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはエタノール、メタノール、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等があげられ、これらは単独または混合溶媒として用いられる。用いる塩基は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害しないものであれば特に限定されないが、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-(ジメチルアミノ) ピリジン、ナトリウムビス (トリメチルシリル) アミド等である。

工程 4-B: 式 (15) で表される 3-ニトロピラゾロ [1, 5-a] ピリジン誘導体を、前記製造方法 3 の工程 3-C と同様にして反応させることにより、3-アミノピラゾロ [1, 5-a] ピリジン誘導体 (16) を得ることができる。

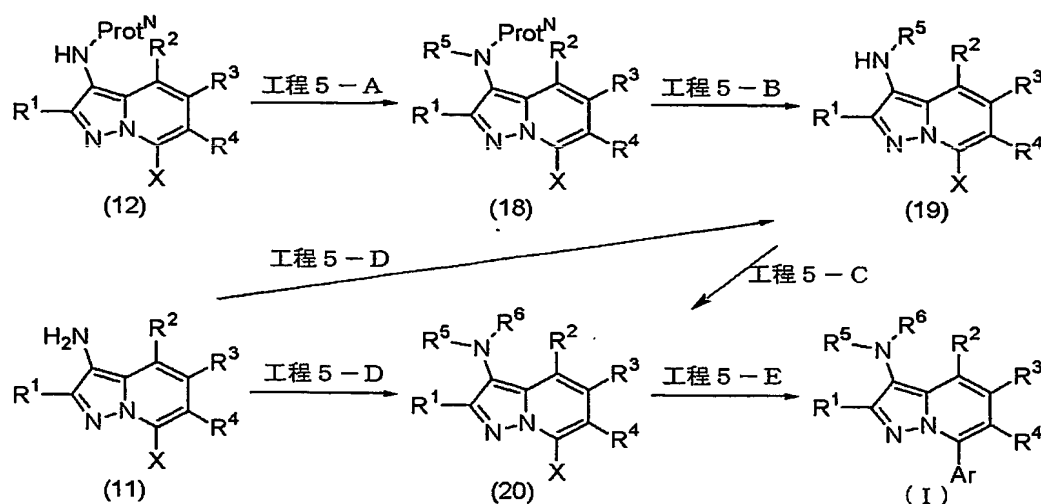
工程 4-C: 式 (16) で表される 3-アミノピラゾロ [1, 5-a] ピリジン誘導体を、前記製造方法 3 工程 3-D と同様にして反応させることにより、アミノ基が保護された 3-アミノピラゾロ [1, 5-a] ピリジン誘導体 (17) を得ることができる。

工程 4-D: 式 (17) で表されるアミノ基が保護された 3-アミノピラゾロ [1, 5-a] ピリジン誘導体を、前記製造方法 3 の工程 3-A と同様にして反応させることにより、7 位にハロゲンが導入されたピラゾロ [1, 5-a] ピリジン誘導体 (12') を得ることができる。

【0055】

製造方法 5

【化 28】



工程 5-A：アミノ基が Prot^N 基で保護された 3-アミノピラゾロ [1, 5-a] ピリジン誘導体 (12) を、アルキル化剤（例えば、置換基を有していてもよいアルキルハライド等）と反応させることにより、式 (18) で表されるアミノ基上に置換基が導入されたピラゾロ [1, 5-a] ピリジン誘導体を得ることができる。反応は、溶媒中または無溶媒で、且つ、塩基存在下または非存在下で行われる。反応温度は、通常、 $-70^\circ\text{C} \sim 200^\circ\text{C}$ である。用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはジクロロメタン、アセトン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等があげられ、これらは単独または混合溶媒として用いられる。用いる塩基は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等があげられる。

工程 5-B：式 (18) で表される 3-アミノピラゾロ [1, 5-a] ピリジン誘導体を、脱保護反応に付することにより、脱保護されたピラゾロ [1, 5-a] ピリジン誘導体 (19) を得ることができる。本反応は、脱保護試薬存在下であっても非存在下であってもよい。反応温度は、通常、 $-70^\circ\text{C} \sim 200^\circ\text{C}$ である。用いる脱保護試薬は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しな

い限りにおいて特に限定されないが、好適には塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、ヨードトリメチルシラン、塩化アルミニウム (III)、トリメチルシリルトリフレート等があげられる。保護基として *tert*-ブトキシカルボニル (Boc) 以外の基 (例えば Fmoc, Troc 等) を用いた場合には、その保護基に適した試薬及び反応によって脱保護される。また、本反応は、溶媒中または無溶媒で行われ、溶媒中で行う場合、用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適には酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 4-ジオキサン、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルム、ニトロメタン、フェノール、アニソール、チオフェノール等があげられ、これらは単独または混合溶媒として用いられる。

工程 5-C: 式 (19) で表されるピラゾロ [1, 5-a] ピリジン誘導体を、カルボニル誘導体 (例えばジエチルケトン等)、アルデヒド誘導体 (例えばプロピオンアルデヒド等) またはカルボニル等価体 (たとえば (1-エトキシシクロプロピル) オキシ) トリメチルシラン等やアセタールで保護された置換基等) と、還元剤存在下で反応させることにより、式 (20) であらわされるピラゾロ [1, 5-a] ピリジン誘導体を得ることが出来る。反応温度は、通常、 -10°C ~ 150°C である。本反応は、酸存在下または非存在下、また、溶媒中または無溶媒、更に、無機塩存在下または非存在下で行われる。用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジクロロエタン、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、エタノール、メタノール、水等があげられ、これらは単独または混合溶媒として用いられる。用いる酸、無機塩および還元剤は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には、酸としては、酢酸、硫酸等が、無機塩としては、硫酸ナトリウム等があげられ、また還元剤としては、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム等がそれぞれあげられる。

また、ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン誘導体 (19) をアシル化剤と、塩基存在

下もしくは非存在下、溶媒中もしくは無溶媒で反応させることにより、アミノ基がアシル化されたピラゾロ [1, 5-a] ピリジン誘導体(20)を得ることが出来る。反応温度は、通常、 $-20^{\circ}\text{C} \sim 150^{\circ}\text{C}$ である。用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジクロロエタン、ジクロロメタン、アセトニトリル、エタノール、メタノール、水等があげられ、これらは単独もしくは混合溶媒として用いることができる。用いる塩基は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には、トリエチルアミン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、4-(ジメチルアミノ)ピリジン、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等があげられる。

工程 5-D: 式 (11) で表される 3-アミノピラゾロ [1, 5-a] ピリジン誘導体を、カルボニル誘導体 (例えばジエチルケトン等) またはアルデヒド誘導体 (例えばプロピオンアルデヒド等) とトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤存在下反応させることにより、式 (19) もしくは式 (20) で表されるピラゾロ [1, 5-a] ピリジン誘導体(19) または置換基が 2 つ導入されたピラゾロ [1, 5-a] ピリジン誘導体(20) を得ることができる。本反応は、酸存在下または非存在下で、溶媒中または無溶媒、且つ、無機塩存在下または非存在下で行われる。反応温度は、通常、 $-10^{\circ}\text{C} \sim 150^{\circ}\text{C}$ である。用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジクロロエタン、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、水等があげられ、これらは単独もしくは混合溶媒として用いることができる。用いる酸、無機塩、および還元剤は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には、酸としては酢酸、硫酸等が、無機塩としては硫酸ナトリウム等が、還元剤としてはトリアセトキ

シ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム等がそれぞれあげられる。

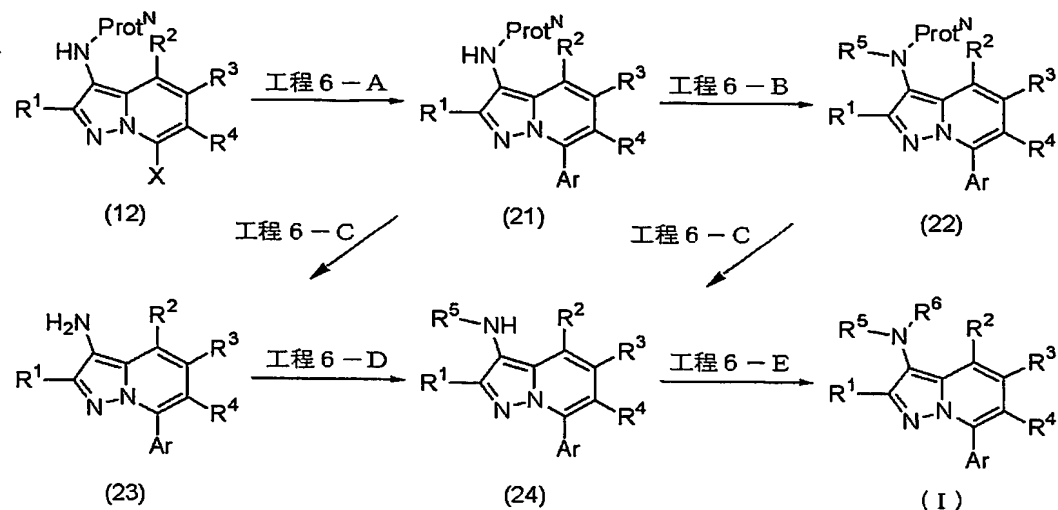
工程 5-E: 式 (20) で表されるピラゾロ [1, 5-a] ピリジン誘導体を、金属アリール試薬もしくは金属ヘテロアリール試薬と遷移金属触媒を用い、塩基存在下もしくは非存在下、溶媒中もしくは無溶媒で反応させることにより、7 位にアリール基もしくはヘテロアリール基が置換したピラゾロ [1, 5-a] ピリジン誘導体 (I) を得ることが出来る。反応温度は、通常、0℃～200℃である。一般的に使用されている試薬および触媒の組み合わせはアリールホウ酸化合物／パラジウム触媒 (Suzuki reaction; N. Miyaura, A. Suzuki, Chemical Reviews 1995, 95, 2457)、アリールトリアルキル錫化合物／パラジウム触媒 (Stille reaction; T. N. Mitchell, Synthesis 1992, 803)、アリール亜鉛化合物／パラジウム触媒、アリールグリニャール化合物／ニッケル触媒を含む。具体的に用いるパラジウムおよびニッケル触媒としては出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適にはテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0)、パラジウム (II) アセテート／トリフェニルホスフィン、塩化パラジウム (II)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) / トリ-tert-ブチルホスフィン、ジクロロ [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィン) -フェロセン] パラジウム (0)、[1, 2-ビス (ジフェニルホスフィノ) エタン] ジクロロニッケル (II)、[1, 3-ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン] ジクロロニッケル (II) 等があげられる。用いる溶媒は出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはトルエン、キシレン、メシチレン、アニソール、N, N-ジメチルホルムアミド、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、n-ブタノール、エタノール、メタノール、1-メチル-2-ピロリジノン、水等があげられ、これらは単独または混合溶媒として用いられる。用いる塩基としては出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には炭酸カリウム、炭

酸ナトリウム、水酸化バリウム、フッ化セシウム、フッ化カリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン等である。

【0056】

製造方法 6

【化 29】



工程 6-A：式(12)で表される 3 位のアミノ基が保護されたピラゾロ [1, 5-a] ピリジン誘導体を、前記記載の製造方法 5 の工程 5-E と同様にして反応させることにより、7 位に Ar 基が導入されたピラゾロ [1, 5-a] ピリジン誘導体(21)を得ることができる。

工程 6-B：式(21)で表されるピラゾロ [1, 5-a] ピリジン誘導体を、前記記載の製造方法 5 の工程 5-A と同様にして反応させることにより、式(22)で表されるピラゾロ [1, 5-a] ピリジン誘導体を得ることができる。

工程 6-C：式(21)及び(22)で表されるピラゾロ [1, 5-a] ピリジン誘導体を、前記記載の製造方法 5 の工程 5-B と同様にして反応させることにより、それぞれ脱保護されたピラゾロ [1, 5-a] ピリジン誘導体(23)もしくは(24)を得ることができる。

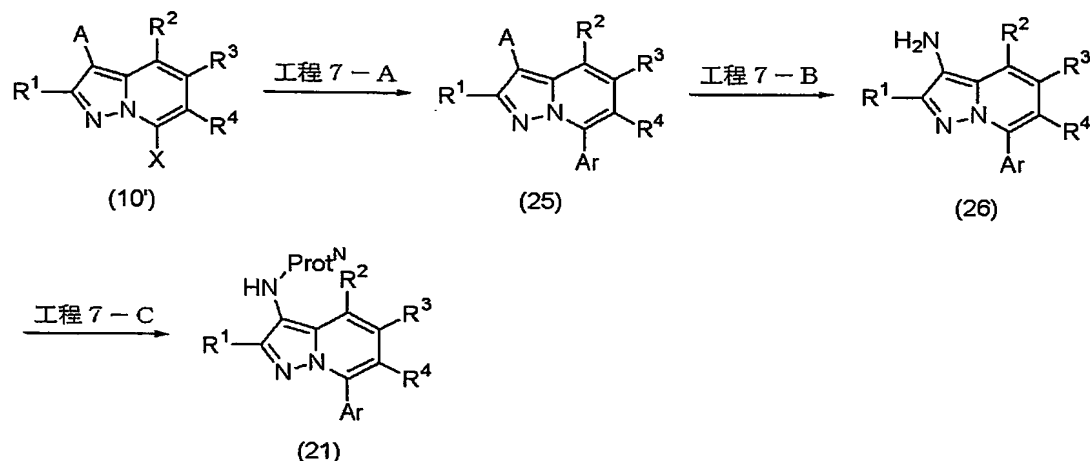
工程 6-D：式(23)で表されるピラゾロ [1, 5-a] ピリジン誘導体を、前記記載の製造方法 5 の工程 5-D と同様にして反応させることにより、反応条件等により式(24)または (I) で表されるピラゾロ [1, 5-a] ピリジン誘導体を得ることができる。

工程 6-E: 式(24)で表されるピラゾロ [1, 5-a] ピリジン誘導体を、前記記載の製造方法 5 の工程 5-C と同様にして反応させることにより、式 (I) で表されるピラゾロ [1, 5-a] ピリジン誘導体を得ることができる。

【0057】

製造方法 7

【化 30】



工程 7-A: 式(10')で表される 3-ニトロピラゾロ [1, 5-a] ピリジン誘導体もしくは 3-ニトロソピラゾロ [1, 5-a] ピリジン誘導体を、前記記載の製造方法 5 の工程 5-E と同様にして反応させることにより、7位に Ar 基が置換したピラゾロ [1, 5-a] ピリジン誘導体(25)を得ることができる。

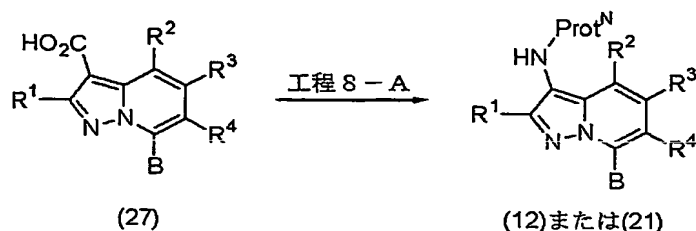
工程 7-B: 式(25)で表される 3-ニトロピラゾロ [1, 5-a] ピリジン誘導体もしくは 3-ニトロソピラゾロ [1, 5-a] ピリジン誘導体を、前記記載の製造方法 3 の工程 3-C と同様にして反応させることにより、還元体である 3-アミノピラゾロ [1, 5-a] ピリジン誘導体(26)を得ることができる。

工程 7-C: 式(26)で表される 3-ニトロピラゾロ [1, 5-a] ピリジン誘導体もしくは 3-ニトロソピラゾロ [1, 5-a] ピリジン誘導体を、前記記載の製造方法 3 の工程 3-D と同様にして反応させることにより、3位のアミノ基が保護されたピラゾロ [1, 5-a] ピリジン誘導体(21)を得ることができる。

【0058】

製造方法 8

【化 31】

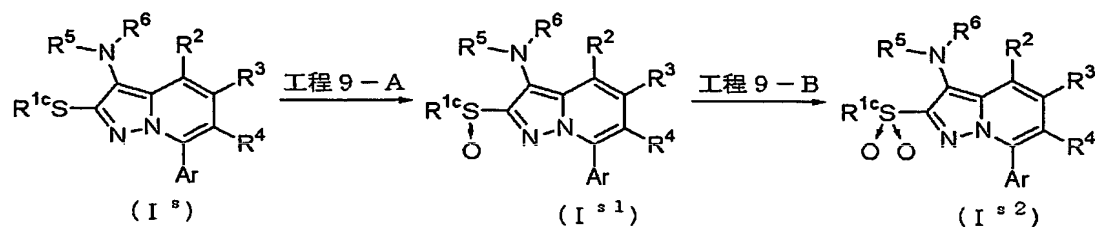


工程 8-A: 式 (27) であらわされるカルボン酸誘導体と、アジド化剤 (例えばジフェニルフォスフォルルアジド (DPPA)、ナトリウムアジド等) を、溶媒中または無溶媒で、且つ、塩基存在下または非存在下で、 $-70^{\circ}\text{C} \sim 250^{\circ}\text{C}$ の温度で反応させ、酸アジド誘導体とし、当該酸アジド誘導体を $40^{\circ}\text{C} \sim 250^{\circ}\text{C}$ に加熱して Curtius 転移反応等の転移反応を起こし、系内でイソシアネートを発生させ、次いで tert-ブタノール等との反応に付することによって、tert-ブトキシカルボニル (Boc) 等のカルバメイト基などで保護された 3-アミノピラゾロ [1, 5-a] ピリジン誘導体 ((12) または (21)) を得ることができる。用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはトルエン、キシレン、ジフェニルエーテル、tert-ブタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド等があげられ、これらは単独または混合溶媒として用いられる。用いる塩基は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適にはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-(ジメチルアミノ) ピリジン、ピリジン等があげられる。別法として、前記酸アジド誘導体を合成するために、カルボン酸誘導体 (27) を酸クロライドや混合酸無水物に誘導し、次いでアジド化剤 (例えばアジ化ナトリウム、トリメチルシリルアジド等) と反応に付することにより、酸アジド誘導体にすることもできる。さらに、別法として、Hofmann 転位反応、Schmidt 転位反応によっても目的とする化合物 ((12) または (21)) を得ることができる。

【0059】

製造方法 9

【化 3 2】



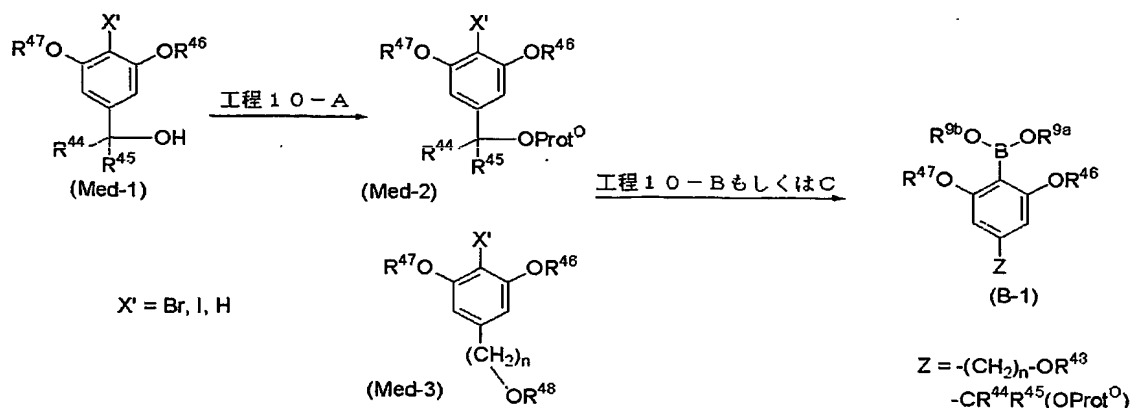
工程 9-A: 式 (I s) で表されるスルフィド誘導体を、溶媒中または無溶媒で、*m*-クロロ過安息香酸などの酸化剤を用いて酸化することにより、スルホキサイド誘導体 (I s 1) を得ることが出来る。反応温度は、通常 $-70^{\circ}\text{C} \sim 150^{\circ}\text{C}$ である。用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適には、アセトン、酢酸、トリフルオロ酢酸、ジクロロメタン、クロロホルム、トルエン、ニトロメタン、メタノール、エタノール、水等があげられ、これらは単独または混合溶媒として用いられる。用いられる酸化剤としては、*m*-クロロ過安息香酸、トリフルオロ過酢酸、ビス(トリメチルシリル)過酸、過ヨウ素酸ナトリウム、四酸化二窒素、硝酸-硫酸による混酸、クロム酸等があげられる。

工程 9-B: スルホキサイド誘導体 (I s 1) を、溶媒中または無溶媒で、*m*-クロロ過安息香酸などの酸化剤を用いて酸化することにより、スルホン誘導体 (I s 2) を得ることが出来る。反応温度は、通常 $-70^{\circ}\text{C} \sim 150^{\circ}\text{C}$ である。用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適には、アセトン、酢酸、トリフルオロ酢酸、ジクロロメタン、クロロホルム、トルエン、メタノール、エタノール、水等があげられ、これらは単独または混合溶媒として用いられる。用いられる酸化剤としては、*m*-クロロ過安息香酸、クロム酸、四酸化オスミウム、過マンガン酸カリウム等があげられる。

【0060】

製造方法 10

【化33】



工程 10-A: 式 (Med-1) で表されるベンジルアルコール誘導体を、溶媒中もしくは無溶媒で、塩基存在下もしくは非存在下、水酸基の保護基として用いることが出来る置換基導入剤 (例えばシリル化剤や置換基を有してもよいアルキル化剤等) 等と反応させることにより式 (Med-2) で表される水酸基が保護された誘導体を得ることができる。反応温度は、通常、 $-70^{\circ}\text{C} \sim 200^{\circ}\text{C}$ である。用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等があげられ、これらは単独または混合溶媒として用いられる。また用いられる塩基としては、例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、トリエチルアミン、ピリジン、イミダゾール、2, 6-ルチジン等があげられる。また、シリル化剤として、トリメチルシリルクロライド、tert-ブチルジメチルシリルクロライド、tert-ブチルジフェニルシリルクロライド等があげられる。また、置換基を有するアルキル化剤として、メトキシメチルクロライド、ベンジルクロライド等があげられる。

工程 10-B: 式 (Med-2) もしくは (Med-3) で表される化合物を、不活性溶媒中、アルキルリチウム試薬 (例えばn-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム等) もしくはグリニャール試薬 (例えばメチルマグネシウムプロマイド、イソプロピルマグネシウムプロマイド等) 等と処理した後、ホウ酸エステル等と反応させることにより式 (B-1) で表されるホウ酸誘導体を得

ることができる。反応温度は、通常、 $-100^{\circ}\text{C}\sim 80^{\circ}\text{C}$ である。用いるホウ酸エステルは、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適にはトリメチルホウ酸エステル、トリエチルホウ酸エステル、トリイソプロピルホウ酸エステル、2-メトキシ-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン等である。用いる不活性溶媒は出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはヘキサン、ペンタン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等があげられ、これらは単独または混合溶媒として用いられる。またアルキルリチウム試薬を用いる場合には、より反応性を高めるために金属錯体形成剤（例えば、N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン、ヘキサメチル亜磷酸トリアミド（HMPA）等）を加えることもある。

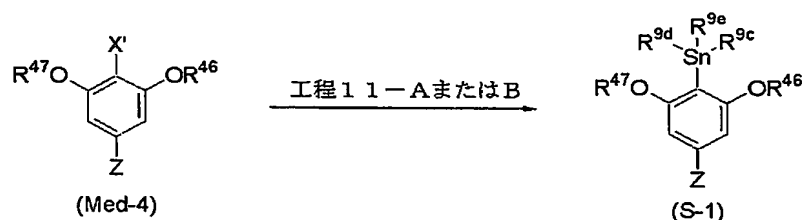
工程10-C：また、式(Med-2)もしくは(Med-3)で表される化合物を、溶媒中もしくは無溶媒で、パラジウムなどの遷移金属触媒を用い、塩基存在下もしくは非存在下、アルコキシジボロンあるいはピナコールボロンとカップリング反応をさせることにより、化合物(B-1)を得ることができる。反応温度は、通常、 $0^{\circ}\text{C}\sim 250^{\circ}\text{C}$ である。用いる不活性溶媒は出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはトルエン、キシレン、1, 4-ジオキサン、ジクロロエタン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等があげられ、これらは単独または混合溶媒として用いられる。用いる塩基は出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適にはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、酢酸カリウム、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン（DBU）等があげられる。用いるアルコキシジボロンは出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適にはビス（ピナコラート）ジボロン、ビス（ネオペンチルグリコラート）ジボロン、ビス（ヘキシレンジグリコラート）ジボロン等があげられる。用いるパラジウム触媒は、やはり出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適

にはテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）、パラジウム（I I）アセテート／トリフェニルホスフィン、塩化パラジウム（I I）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）／トリ-*tert*-ブチルホスフィン、ジクロロ〔1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィン）-フェロセン〕パラジウム（0）、〔1, 2-ビス（ジフェニルホスフィノ）エタン〕ジクロロニッケル（I I）、〔1, 3-ビス（ジフェニルホスフィノ）プロパン〕ジクロロニッケル（I I）等があげられる。

【0061】

製造方法 11

【化34】



Z = $-(\text{CH}_2)_n-\text{OR}^{48}$
 $-\text{CR}^{44}\text{R}^{45}(\text{OProt}^0)$

X' = Br, I, H

工程 11-A；式（Med-4）で表される誘導体を、不活性溶媒中、アルキルリチウム試薬（例えば *n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム等）もしくはグリニャール試薬（例えばメチルマグネシウムブロマイド、イソプロピルマグネシウムブロマイド等）で処理した後、ハロゲン化トリアルキル錫試薬と反応させることにより、式（S-1）で表されるトリアルキル錫誘導体を得ることができる。反応温度は、通常、 $-100^{\circ}\text{C} \sim 50^{\circ}\text{C}$ である。用いるハロゲン化トリアルキル錫試薬は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には塩化トリメチル錫、塩化トリエチル錫、塩化トリブチル錫、臭化トリメチル錫、臭化トリエチル錫、臭化トリブチル錫等である。用いる不活性溶媒は出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはヘキサン、ペンタン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等があげられ、これらは単独または混合溶媒として用いられる。またアルキ

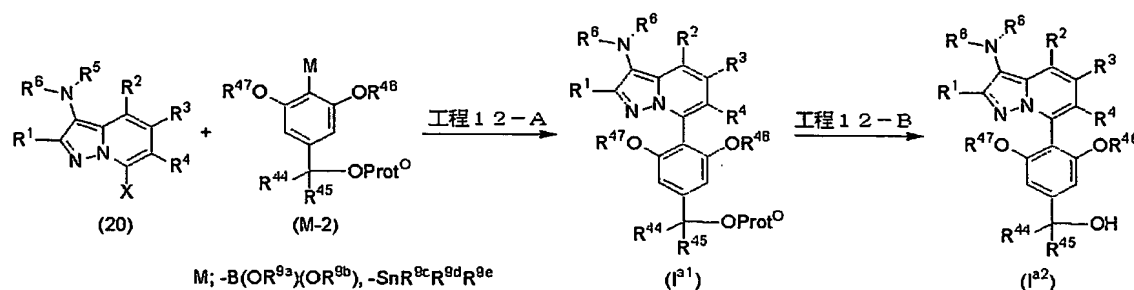
ルリチウム試薬を用いる場合には、より反応性を高めるために金属錯体形成剤（例えば、N, N, N', N' -テトラメチルエチレンジアミン、ヘキサメチル亜リン酸トリアミド（HMPA）等）を加えることもある。

工程 11-B；式（Med-4）で表される化合物を、製造方法 10 の工程 C と同様にヘキサメチル二すず（IV）、ビス（トリブチルスズ（IV））等とカップリング反応させることにより、式（S-1）で表されるトリアルキル錫誘導体を得ることができる。

【0062】

製造方法 12

【化 35】



工程 12-A：式(20)で表される化合物を、前記製造方法 5 の工程 5-E と同様に、式(M-2)で表される金属アリール試薬と、遷移金属触媒存在下、カップリング反応を行うことにより、式（I a 1）で表される誘導体を得ることができる。

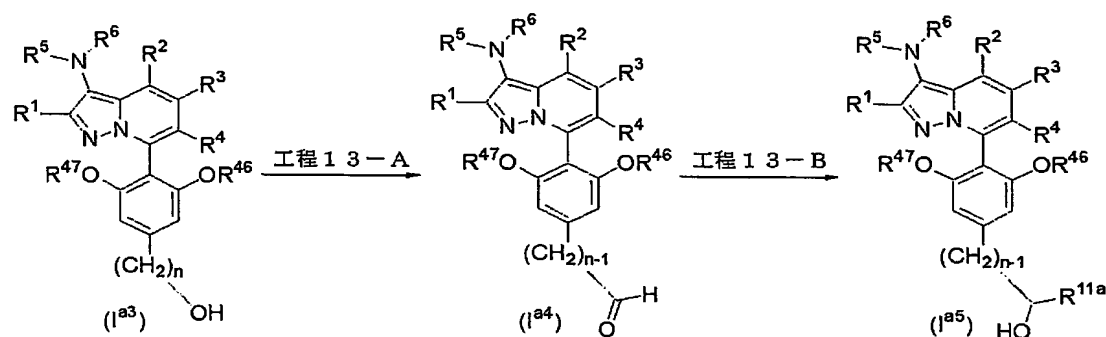
工程 12-B：式（I a 1）で表される保護された水酸基を有するピラズロ [1, 5-a] ピリジン誘導体を、保護基に適合した脱保護反応によって、式（I a 2）で表されるアルコールを有するピラズロ [1, 5-a] ピリジン誘導体を得ることが出来る。この脱保護反応は、脱保護試薬存在下もしくは非存在下、溶媒中もしくは無溶媒で -80℃～200℃の間で反応させることにより行われる。例えばシリル基で保護された場合においては、溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適には酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、アセトニトリル、メタノール、エタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、ニトロメタン、フェノール、アニソール、チオフェノール等があげられ、これらは単独または混合溶媒として用いられる。また、用いられる脱保護試薬

としては、例えばテトラブチルアンモニウムフルオリド、フッ化水素酸、フッ化セシウム等のフッ素アニオンを発生するものや、塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸等の酸等や炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基等があげられる。また、ベンジルエーテルなどの場合においては、Pd-Cなどの金属触媒存在下、エタノール等の溶媒中、水素添加反応によってベンジル基を脱保護することが出来る。

【0063】

製造方法 13

【化36】



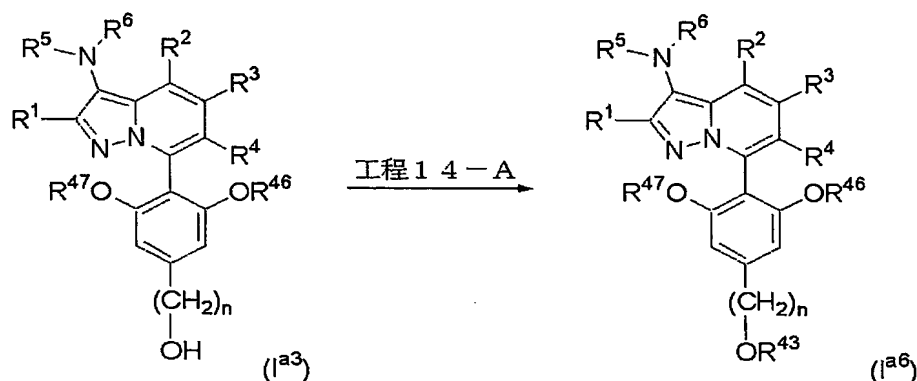
工程 13-A : 式 (I^{a3}) で表される 1 級アルコールを有するピラゾロ [1, 5-a] ピリジン誘導体を、溶媒中もしくは無溶媒で、酸化剤存在下、酸化反応させることにより式 (I^{a4}) で表されるアルデヒド誘導体が得られる。反応温度は、通常、-78℃~150℃である。用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジクロロエタン、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、トルエン、ジメチルスルホキシド等があげられ、これらは単独もしくは混合溶媒として用いることができる。また、用いる酸化剤としては、塩化オキザリル等の活性化剤を用いたジメチルスルホキシド酸化 (Swe rn 酸化)、金属試薬として活性化二酸化マンガン、三酸化硫黄ピリジン錯体、クロロクロム酸ピリジニウム (PCC)、二クロム酸ピリジニウム (PDC)、2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-1, 4-ベンゾキノン (DDQ)、Dess-Martin 試薬などがあげられる。

工程 13-B: 式 (I a 4) で表されるアルデヒドを有するピラゾロ [1, 5-a] ピリジン誘導体を、不活性溶媒中もしくは無溶媒で、グリニャール試薬、アルキルリチウム、アルキル亜鉛、アルキルセリウムなどのアルキル金属試薬と反応させることにより式 (I a 5) で表されるピラゾロ [1, 5-a] ピリジン誘導体を得られる。反応温度は、通常、 $-80^{\circ}\text{C} \sim 80^{\circ}\text{C}$ である。用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはヘキサン、ペンタン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等があげられ、これらは単独または混合溶媒として用いられる。

【0064】

製造方法 14

【化 37】



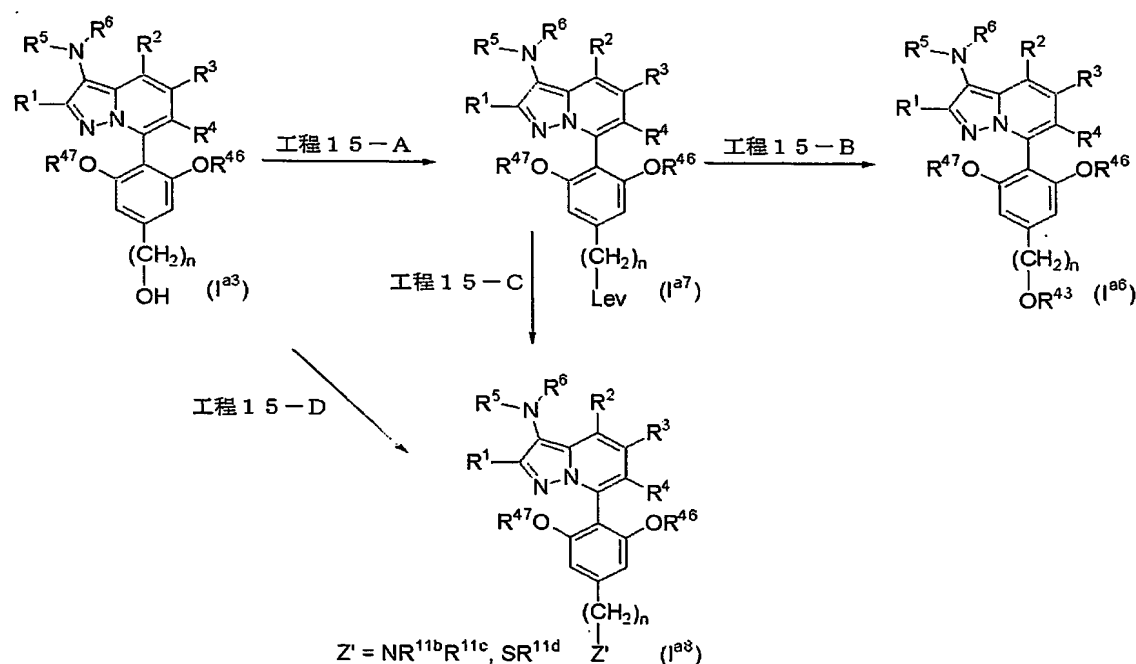
工程 14-A; 式 (I a 3) で表される水酸基を有するピラゾロ [1, 5-a] ピリジン誘導体を、溶媒中もしくは無溶媒で、塩基存在下もしくは非存在下、また層間移動触媒存在下もしくは非存在下、アルキル化剤 (アルキルハライド、ジアルキル硫酸、アルキルスルホン酸エステルなど) 等を反応させることにより、式 (I a 6) で表される水酸基がアルキル化されたピラゾロ [1, 5-a] ピリジン誘導体を得ることができる。反応温度は、通常、 $-10^{\circ}\text{C} \sim 200^{\circ}\text{C}$ である。用いる溶媒は、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはテトラヒドロフラン、アセトン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、エタノール、アセトニトリル、トルエン水等があげられ、これらは単独または混合溶媒として用

いられる。また、用いる塩基は、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には水素化カリウム、水素化ナトリウム、カリウム *tert*-ブトキシド、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化バリウム、酸化銀、酸化バリウム等があげられる。用いる層間移動触媒は、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適にはテトラブチルアンモニウムヨード、臭化テトラブチルアンモニウム、硫酸水素テトラブチルアンモニウム等である。

【0065】

製造方法 15

【化 38】



工程 15-A ; 式 (I a 3) で表される水酸基を有するピラゾロ [1, 5-a] ピリジン誘導体を、式 (I a 7) で表される水酸基が脱離基に変換したピラゾロ [1, 5-a] ピリジン誘導体の製造方法を以下に示す。

スルホン酸エステル化反応 : 式 (I a 3) で表される水酸基を有するピラゾロ [1, 5-a] ピリジン誘導体を、溶媒中もしくは無溶媒で、塩基存在下もしくは非存在下、スルホン酸エステル化試薬を 0℃～250℃で反応させることにより、式 (I a 7) で表されるスルホン酸エステル誘導体を得ることができる。用

いるスルホン酸エステル化試薬としては使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適にはメタンスルホニルクロリド、トシルクロリド、トシル酸フルオライド、メタンスルホン酸無水物、トシル酸無水物、トリフルオロメタンスルホン酸無水物等があげられる。用いる塩基は、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適にはトリエチルアミン、N-メチルモルフォリン、ピリジン等があげられる。用いる溶媒は、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、tert-ブチルエーテル、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、トルエン等があげられ、これらは単独または混合溶媒として用いられる。

ハロゲン化（クロロ化、ブロモ化、ヨード化）反応：式（I a 3）で表される水酸基を有するピラゾロ [1, 5-a] ピリジン誘導体を、溶媒中もしくは無溶媒で、0℃～250℃で、例えば、N-クロロスクシンイミド、オキシ塩化リン、塩化チオニル、四臭化炭素、N-ブロモスクシンイミド、臭素、三臭化リン、五臭化リン、ヨウ素等のハロゲン化剤もしくはトリフェニルホスフィンと四塩化炭素、四臭化炭素を反応させることによりハロゲン化体（I a 7）を得ることができる。反応液中、トリエチルアミン、イミダゾール、4-（ジメチルアミノ）ピリジン等の塩基を加えることもできる。用いる溶媒は試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはジクロロメタン、トルエン、N, N-ジメチルホルムアミド等があげられ、これらは単独または混合溶媒として用いられる。また、式（I a 3）で表される化合物を、溶媒中もしくは無溶媒で、0℃～250℃で、塩化チオニル、メタンスルフォニルクロライド等と直接反応させても（I a 7）を得ることができる。

フッ素化反応：式（I a 3）で表される水酸基を有するピラゾロ [1, 5-a] ピリジン誘導体を、溶媒中もしくは無溶媒で、-78℃～0℃でフッ素化試薬を反応させることにより、式（I a 7）で表されるフッ素化されたピラゾロ [1, 5-a] ピリジン誘導体を得ることができる。用いる溶媒は、試薬により異な

り、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはジクロロメタン、ジグリム、イソオクタン、モノフルオロトリクロロメタン等があげられ、これらは単独または混合溶媒として用いられる。用いるフッ素化試薬は、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適にはジエチルアミノ硫黄トリフルオリド (DAST)、四フッ化硫黄、モルフォリノ硫黄トリフルオリド (morph-DAST) 等があげられる。

工程 15-B; 式 (I a 7) で表されるピラゾロ [1, 5-a] ピリジン誘導体を、溶媒中もしくは無溶媒で、アルコキシドのアルカリ金属塩等の求核試薬と $-78^{\circ}\text{C} \sim 250^{\circ}\text{C}$ で反応させることにより、式 (I a 6) で表されるピラゾロ [1, 5-a] ピリジン誘導体を得ることができる。用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、トルエン、エタノール等があげられ、これらは単独または混合溶媒として用いられる。求核試薬としてはアルコキシドのアルカリ金属塩等があげられる、具体的にはナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等が挙げられる。

工程 15-C; 式 (I a 7) で表される脱離基を有するピラゾロ [1, 5-a] ピリジン誘導体を、溶媒中もしくは無溶媒で、求核試薬と $-78^{\circ}\text{C} \sim 250^{\circ}\text{C}$ で反応させることにより、式 (I a 8) で表されるピラゾロ [1, 5-a] ピリジン誘導体を得ることができる。用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、トルエン、エタノール等があげられ、これらは単独または混合溶媒として用いられる。求核試薬としては、アンモニア、メチルアミン、ジメチルアミン、モルフォリン、ピペリジン等のアミン類、又はチオアルコキシドのアルカリ金属塩等である。

また、求核試薬としてナトリウムアジド、ジ-tert-ブチルイミノジカルボキシレートナトリウム塩、フタルイミドナトリウム等を反応させ、続いて還元

、脱保護反応等によりアミノ基を有する化合物 (I a 8) を得ることができる。

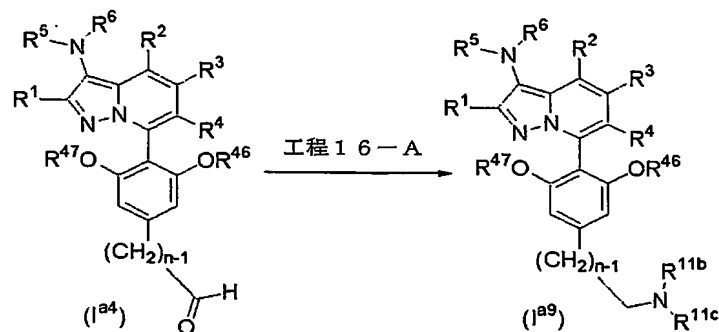
さらに、求核試薬としてチオ酢酸カリウム塩、チオウレア等と反応させた後、適当な反応によりチオール基を有する化合物 (I a 8) を得ることもできる。

工程 15-D ; 式 (I a 3) で表される水酸基を有するピラゾロ [1, 5-a] ピリジン誘導体から、有機リン化合物存在下、溶媒中もしくは無溶媒で、アゾジカルボン酸ジエチルなどのジアゾ化合物およびアミノ化試薬等を用いる光延反応により、式 (I a 8) で表されるピラゾロ [1, 5-a] ピリジン誘導体に変換することができる。反応温度は、通常、 $-70^{\circ}\text{C} \sim 80^{\circ}\text{C}$ である。アミノ化試薬としては例えばフタルイミド等があげられる。ホスフィン化合物としては例えばトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン等があげられ、アゾジカルボキシレート化合物としては例えば、アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル等があげられる。用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、トルエン等があげられ、これらは単独または混合溶媒として用いられる。

【0066】

製造方法 16

【化 39】



工程 16-A : 式 (I a 4) で表されるアルデヒド基を有するピラゾロ [1, 5-a] ピリジン誘導体を、前記製造方法 5 の工程 5-C 及び D と同様にして反応させることにより、置換基を有してもよいアミノ基を有するピラゾロ [1, 5-a] ピリジン誘導体 (I a 9) を得ることができる。

【0067】

以上が本発明にかかる化合物 (I) の製造方法の代表例であるが、本発明化合物の製造における原料化合物・各種試薬は、塩や水和物を形成していてもよく、いずれも出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されない。用いる溶媒についても、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないことは言うまでもない。本発明に係る化合物 (I) がフリー体として得られる場合、前記の化合物 (I) が形成していてもよい塩の状態に常法に従って変換することができる。また、本発明に係る化合物 (I) について得られる種々の異性体 (例えば幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、回転異性体、立体異性体、互変異性体、等) は、通常分離手段、例えば再結晶、ジアステレオマー塩法、酵素分割法、種々のクロマトグラフィー (例えば薄層クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー、等) を用いることにより精製し、単離することができる。

本発明にかかる前記式 (I) で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物は、そのまま用いるか、または自体公知の薬学的に許容できる担体等と混合し、慣用される方法により製剤化することが可能である。好ましい剤形としては錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、被覆錠剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤等があげられる。製剤化には、通常用いられる賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤や、および必要により安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤、pH調整剤、防腐剤、抗酸化剤などを使用することができ、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合して常法により製剤化可能である。

これらの成分としては例えば大豆油、牛脂、合成グリセライド等の動植物油；流動パラフィン、スクワラン、固形パラフィン等の炭化水素；ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピル等のエステル油；セトステアリルアルコール、ベヘニルアルコール等の高級アルコール；シリコン樹脂；シリコン油；ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチ

レン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー等の界面活性剤；ヒドロキシエチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロースなどの水溶性高分子；エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコール；グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトールなどの多価アルコール；グルコース、ショ糖などの糖；無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミニウムなどの無機粉体；精製水などがあげられる。賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素等；結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリプロピレングリコール・ポリオキシエチレン・ブロックポリマー、メグルミン、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン等；崩壊剤としては、例えば澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、カルボキシメチルセルロース・カルシウム等；滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油、等；着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものであれば、いかなるものでもよく；矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜脳、桂皮末等；抗酸化剤としては、アスコルビン酸、 α -トコフェロール、等、医薬品に添加することが許可されているものがそれぞれ用いられる。

経口製剤は、本発明にかかる化合物またはその塩に賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤等とする。

錠剤・顆粒剤の場合には、糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろん差支えない。

シロップ剤、注射用製剤、点眼剤、等の液剤の場合は、pH調整剤、溶解剤、等張化剤、等と、必要に応じて溶解補助剤、安定化剤、緩衝剤、懸濁化剤、抗酸

化剤、等を加えて、常法により製剤化する。該液剤の場合、凍結乾燥物とすることも可能で、また、注射剤は静脈、皮下、筋肉内に投与することができる。懸濁化剤における好適な例としては、メチルセルロース、ポリソルベート 80、ヒドロキシエチルセルロース、アラビアゴム、トラガント末、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、等；溶解補助剤における好適な例としては、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート 80、ニコチン酸アミド、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート等；安定化剤における好適な例としては、亜硫酸ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウム、エーテル等；保存剤における好適な例としては、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、ソルビン酸、フェノール、クレゾール、クロロクレゾール等があげられる。

外用剤の場合は、特に製法が限定されず、常法により製造することができる。使用する基剤原料としては、医薬品、医薬部外品、化粧品等に通常使用される各種原料を用いることが可能で、例えば動植物油、鉱物油、エステル油、ワックス類、高級アルコール類、脂肪酸類、シリコン油、界面活性剤、リン脂質類、アルコール類、多価アルコール類、水溶性高分子類、粘土鉱物類、精製水などの原料が挙げられ、必要に応じ、pH調整剤、抗酸化剤、キレート剤、防腐防黴剤、着色料、香料などを添加することができる。さらに、必要に応じて分化誘導作用を有する成分、血流促進剤、殺菌剤、消炎剤、細胞賦活剤、ビタミン類、アミノ酸、保湿剤、角質溶解剤、等の成分を配合することもできる。

本発明にかかる化合物 (I)、その塩またはそれらの水和物を有効成分として含んでなる医薬製剤は、哺乳類（例えばヒト、マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌ、ウマ、サル、等）における治療・予防、特に、ヒトにおける治療・予防に有用である。本発明にかかる医薬の投与量は、症状の程度、年齢、性別、体重、投与形態・塩の種類、薬剤に対する感受性差、疾患の具体的な種類、等に応じて異なるが、ヒトにおける場合、通常、成人の場合は 1 日あたり経口投与で約 $30 \mu\text{g}$ ないし 10g 、好ましくは $100 \mu\text{g}$ ないし 500mg 、さらに好ましくは $100 \mu\text{g}$ ないし 100mg を、注射投与で約 1 ないし $3000 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、好ましくは 3 ないし $1000 \mu\text{g}/\text{kg}$ を、それぞれ 1 回または数回に分け

て投与する。

【0068】

[実施例]

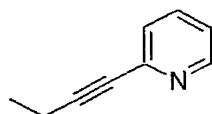
以下に示す製造例、実施例および試験例は例示的なものであって、本発明にかかる化合物は如何なる場合も以下の具体例に制限されるものではない。当業者は、以下に示す実施例のみならず本願明細書にかかる特許請求の範囲に様々な変更を加えて本発明を最大限に実施することができ、かかる変更は本願明細書にかかる特許請求の範囲に含まれるものである。

【0069】

製造例 1

2-(1-ブチニル)ピリジン

【化40】

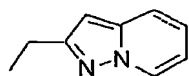


2-ブロモピリジン (50 g) をジエチルアミン (500 mL) に溶解し、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (2.2 g)、ヨウ化銅 (0.3 g) を加えた後、1-ブチン (100 g) をガスとして導入させながら室温で4時間攪拌した。得られた反応混合物に窒素をバブリングした後、酢酸エチルで抽出した。不溶物をセライトで濾別した後、濾液を水、飽和食塩水で洗った。得られた有機層を、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾去後、減圧下において溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、n-ヘキサン：酢酸エチル (5：1) の画分より標記化合物 (35 g) を褐色油状物として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.26 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 2.45 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.16–7.20 (m, 1H), 7.35–7.38 (m, 1H), 7.59–7.63 (m, 1H), 8.53–8.54 (m, 1H).

【0070】

製造例 2

2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン【化41】

2-(1-ブチニル)ピリジン (12.8 g) をジクロロメタン (60 mL) に溶解し、O-メシチレンスルホニルヒドロキシアミン (参考文献; Synthesis, 1997, 1) (20 g) のジクロロメタン (132 mL) 溶液を氷冷下で滴下し、30分間攪拌した。反応混合物にジエチルエーテル (2 L) を加え結晶を析出させ、これを濾取後、減圧下において乾燥し、粗N-アミノ-2-(1-ブチニル)ピリジニウム メシチレンスルフォネート (12.6 g) を無色結晶として得た。

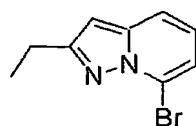
得られた粗N-アミノ-2-(1-ブチニル)ピリジニウム メシチレンスルフォネートのうち6.1 gをテトラヒドロフラン (600 mL) に溶解し、室温でカリウムtert-ブトキシド (3.55 g) を加え、激しく30分間攪拌した。得られた反応混合物に氷水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。水層を酢酸エチルで再び抽出し、不溶物をセライト濾過で濾別した後、有機層を合わせ飽和食塩水で洗った。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下において溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、n-ヘキサン:酢酸エチル (10:1) の画分より標記化合物 (0.63 g) を淡黄色油状物として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.36 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 2.86 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.30 (s, 1H), 6.65 (ddd, $J = 1.6, 6.8, 6.8$ Hz, 1H), 7.04 (ddd, $J = 1.2, 6.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.41 (ddd, $J = 1.2, 1.2, 8.8$ Hz, 1H), 8.37 (ddd, $J = 1.2, 1.2, 6.8$ Hz, 1H).

【0071】

製造例 3

7-ブromo-2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン

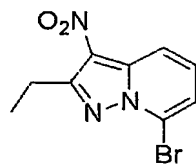
【化 4 2】

2-エチルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン (80 mg) をテトラヒドロフラン (1 mL) に溶解し、窒素気流下、 -78°C で *n*-ブチルリチウム (1.6 M ヘキサン溶液: 0.58 mL) を滴下し、同温でさらに 30 分間攪拌した。得られた反応混合物に 1, 2-ジブロモ-1, 1, 2, 2-テトラクロロエタン (196 mg) のテトラヒドロフラン (0.5 mL) 溶液を滴下し、さらに 30 分間攪拌した。室温に昇温し、水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗った。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下において溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、*n*-ヘキサン: 酢酸エチル (20:1) の画分より標記化合物 (90 mg) を淡褐色油状物として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.36 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 2.93 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.49 (s, 1H), 6.94 (dd, $J = 7.2, 8.4$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J = 1.6, 7.2$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 1.6, 8.4$ Hz, 1H).

【0072】

製造例 4

7-ブロモ-2-エチル-3-ニトロピラゾロ [1, 5-a] ピリジン【化 4 3】

7-ブロモ-2-エチルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン (1.1 g) をアセトニトリル (20 mL) に溶解し、氷冷下、テトラフルオロホウ酸ニトロニウム (1.3 g) を加え、30 分間攪拌した。得られた反応混合物を氷水に加え、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で洗った。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下において溶媒を濃縮し、得られた残渣をシリカ

ゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、*n*-ヘキサン：酢酸エチル（10：1）の画分より標記化合物（670 mg）を黄色結晶として得た。

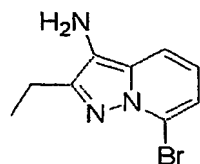
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.42 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 3.27 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.39 (dd, $J = 1.2, 7.6$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 7.6, 8.8$ Hz, 1H), 8.38 (dd, $J = 1.2, 8.8$ Hz, 1H).

【0073】

製造例 5

7-ブロモ-2-エチルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-アミン

【化 4 4】



7-ブロモ-2-エチル-3-ニトロピラゾロ[1, 5-a]ピリジン（1.78 g）をエタノール（100 mL）、水（50 mL）および酢酸（10 mL）の混合溶液に懸濁し、室温で亜鉛粉末（1.78 g）を加え、65℃で一時間撹拌した。不溶物をセライトを用いて濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（60 g）に付し、酢酸エチル：ヘキサン（4：1）の画分から標記化合物（1.16 g）を暗緑色油状物として得た。

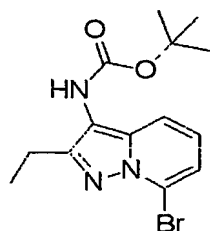
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.36 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 2.89 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.81 (dd, $J = 7.1, 8.7$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J = 1.3, 7.0$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 1.3, 8.6$ Hz, 1H).

【0074】

製造例 6

tert-ブチル N-(7-ブロモ-2-エチルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル)カルバメート

【化 4 5】



7-ブロモ-2-エチルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-アミン (1. 16 g) のジクロロメタン溶液 (50 mL) に、室温でトリエチルアミン (1. 01 mL)、二炭酸 ジ-tert-ブチル (1. 34 mL) を加え15時間攪拌した。反応終了後、減圧下溶媒を留去し、酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (60 g) に付し、酢酸エチル：ヘキサン (1 : 3) の画分から標記化合物 (1. 09 g) を淡茶色結晶として得た。

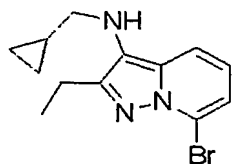
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.34 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.52 (br s, 9H), 2.87 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 5.91 (br s, 1H), 6.92-7.04 (m, 2H), 7.40 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H).

【0075】

製造例 7

N-(7-ブロモ-2-エチルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) -
N-シクロプロピルメチルアミン

【化 4 6】



tert-ブチル N-(7-ブロモ-2-エチルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) カルバメート (658 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (15 mL) 溶液に、窒素気流下室温で水素化ナトリウム (60%油性; 116 mg) を加え30分間攪拌した。同温で(ブromoメチル) シクロプロパン (0. 286 mL) を加え、60℃で一時間攪拌した。反応終了後、氷に反応混合物を

徐々に加え、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、粗 *tert*-ブチル *N*-(7-ブロモ-2-エチルピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル)-*N*-シクロプロピルメチルカルバメートを得た。

得られた粗 *tert*-ブチル *N*-(7-ブロモ-2-エチルピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル)-*N*-シクロプロピルメチルカルバメートを酢酸エチル(10 mL)に溶解し、4 N 塩酸/酢酸エチル(30 mL)を加え、室温で2時間攪拌した。反応終了後、氷冷下、5 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和した。酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(20 g)に付し、酢酸エチル:ヘキサン(1:3)の画分から標記化合物(47.9 mg)を黄色油状物として得た。

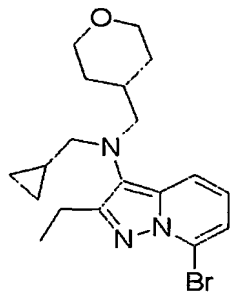
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.14-0.22 (m, 2H), 0.47-0.56 (m, 2H), 0.96-1.10 (m, 1H), 1.37 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 2.88 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.90 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.83 (dd, $J = 7.0, 8.8$ Hz, 1H), 6.90 (dd, $J = 1.3, 7.1$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 1.3, 8.8$ Hz, 1H).

【0076】

製造例 8

N-(7-ブロモ-2-エチルピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル)-*N*-シクロプロピルメチル-*N*-テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニルメチルアミン

【化47】



N-(7-ブロモ-2-エチルピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル)-*N*-シクロプロピルメチルアミン(106 mg)のテトラヒドロフラン(3 mL

溶液に、室温でテトラヒドロピラン-4-カルバルデヒド (123 mg) を加え、さらにトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (229 mg) を徐々に加えた。一時間後、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10 g) に付し、酢酸エチル:ヘキサン (1:6) の画分から標記化合物 (120 mg) を黄色油状物として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0.02-0.06 (m, 2H), 0.33-0.43 (m, 2H), 0.75-0.88 (m, 1H), 1.20-1.34 (m, 2H), 1.38 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.48-1.62 (m, 1H), 1.69-1.78 (m, 2H), 2.88 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.91 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.04 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.30 (dt, $J = 2.1, 12.0$ Hz, 2H), 3.90-4.00 (m, 2H), 6.88 (dd, $J = 7.1, 8.8$ Hz, 1H), 6.96 (dd, $J = 1.3, 7.1$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 1.3, 8.8$ Hz, 1H).

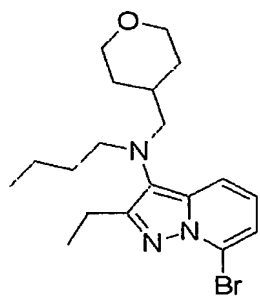
【0077】

製造例 7 および製造例 8 の製造法に準じて、製造例 9 の誘導体を得ることが出来る。

【0078】

製造例 9

N-(7-ブロモ-2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-N-ブチル-N-テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチルアミン



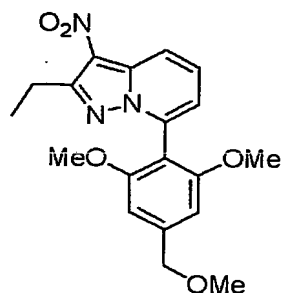
黄色油状物

【0079】

製造例 10

7-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-エチル-3-ニトロピラゾロ[1,5-a]ピリジン

【化 4 8】



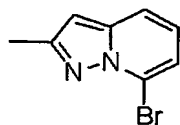
7-ブロモ-2-エチル-3-ニトロピラゾロ [1, 5-a] ピリジン (1.0 g) を 1, 2-ジメトキシエタン (50 mL)、水 (25 mL) に溶解後、2, 6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル) フェニルホウ酸 (1.26 g)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.64 g)、水酸化バリウム 8 水和物 (1.75 g) を加え、80℃で2時間加熱攪拌した。得られた反応混合物に水、酢酸エチルを加え、セライトを用いて不溶物を濾去した後に、濾液を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下において溶媒を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、n-ヘキサン：酢酸エチル (3 : 1) 画分より標記化合物 (0.77 g) を黄色結晶として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 3.12 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.71 (s, 6H), 4.53 (s, 2H), 6.67 (s, 2H), 7.03 (dd, $J = 1.6, 7.2$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J = 7.2, 8.8$ Hz, 1H), 8.34 (dd, $J = 1.2, 8.8$ Hz, 1H).

【0080】

製造例 11

7-ブロモ-2-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン

【化 4 9】

2-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン (参考文献; Chem. Pharm. Bull., 1983, 31, 4568-5572) (1.0 g) をテトラヒ

ドロフラン (20 mL) に溶解後、窒素気流下、 -78°C で n -ブチルリチウム (2.66 Mヘキサン溶液; 3.7 mL) を滴下し、さらに30分間攪拌した。得られた反応混合物に1, 2-ジブromo-1, 1, 2, 2-テトラクロロエタン (2.7 g) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液を滴下し、さらに30分間攪拌した。得られた反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、室温に昇温し、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。減圧下において溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、 n -ヘキサン:酢酸エチル (10:1) 画分より標記化合物 (1.34 g) を黄色油状物として得た。

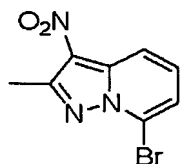
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.55 (s, 3H), 6.45 (s, 1H), 6.93 (dd, $J = 7.2, 8.4$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J = 1.6, 7.2$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 1.6, 8.4$ Hz, 1H).

【0081】

製造例12

7-ブromo-2-メチル-3-ニトロピラゾロ [1, 5-a] ピリジン

【化50】



7-ブromo-2-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン (1.3 g) をアセトニトリル (25 mL) に溶解し、氷冷下、攪拌しながらテトラフルオロホウ酸ニトロニウム (900 mg) を加え、10分間攪拌した。得られた反応混合物を氷水に加え、析出した結晶を濾取し水で洗浄後、減圧下で乾燥し粗結晶を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、 n -ヘキサン:酢酸エチル (5:1) 画分より標記化合物 (900 mg) を黄色結晶として得た。

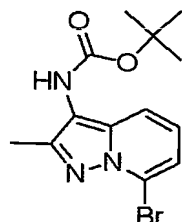
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.85 (s, 3H), 7.38 (dd, $J = 1.2, 7.6$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 7.6, 8.8$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 1.2, 8.8$ Hz, 1H).

【0082】

製造例13

tert-ブチル N-(7-ブロモ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)カルバメート

【化51】



7-ブロモ-2-メチル-3-ニトロピラゾロ[1,5-a]ピリジン(890 mg)をエタノール(20 mL)、水(10 mL)および酢酸(2 mL)の混合溶液に懸濁し、室温で亜鉛末(890 mg)を加え、60℃で30分間加熱撹拌した。不溶物を濾去した後に、濾液を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗った。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下において溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、n-ヘキサン：酢酸エチル(1：1)の画分より[7-ブロモ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]アミン(371 mg)を褐色油状物として得た。

得られた[7-ブロモ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]アミンとトリエチルアミン(0.342 mL)をジクロロメタン(5 mL)に溶解後、氷冷下、二炭酸ジ-tert-ブチル(429 mg)を加え、室温にて、15時間撹拌した。得られた反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗った。得られた有機層を、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下において溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、n-ヘキサン：酢酸エチル(5：1)画分より標記化合物(420 mg)を淡褐色油状物として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.52 (br s, 9H), 2.47 (s, 3H), 5.88-5.92 (m, 1H), 6.94-7.00 (m, 2H), 7.37-7.42 (m, 1H).

【0083】

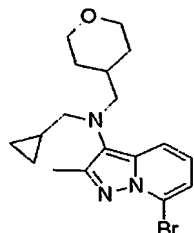
製造例7および製造例8の製造法に準じて、製造例14の誘導体を得ることが出来る。

【0084】

製造例 14

N-(7-ブロモ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-
N-シクロプロピルメチル-N-テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチルアミ
ン

【化52】



黄色油状物

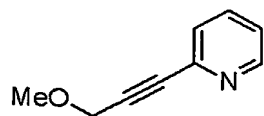
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0.04-0.08 (m, 2H), 0.32-0.43 (m, 2H), 0.74-0.88 (m, 1H), 1.20-1.36 (m, 2H), 1.46-1.62 (m, 1H), 1.66-1.78 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.87 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.03 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.30 (d, $J = 2.0, 12.0$ Hz, 2H), 3.89-3.99 (m, 2H), 6.88 (dd, $J = 1.4, 6.8$ Hz, 1H), 6.95 (dd, $J = 6.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 1.4, 8.8$ Hz, 1H).

【0085】

製造例 15

2-(3-メトキシ-1-プロピニル)ピリジン

【化53】



2-プロモピリジン (20 g) をジエチルアミン (100 mL) に溶解し、3-メトキシ-1-プロピン (11.8 g)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) (888 mg)、ヨウ化銅 (121 mg) を加えた後、窒素気流下、40℃で1時間攪拌した。不溶物をセライトを用いて濾去した後に、減圧下において濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、n-ヘキサン：酢酸エチル (5:1) 画分より標記化合物 (16.8 g

) を淡橙色油状物として得た。

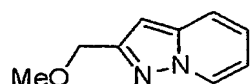
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.48 (s, 3H), 4.36 (s, 2H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.44-7.47 (m, 1H), 7.66 (ddd, $J = 1.6, 7.6, 7.6$ Hz, 1H), 8.57-8.60 (m, 1H).

【0086】

製造例 16

2-(メトキシメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン

【化54】



2-(3-メトキシ-1-プロピニル)ピリジン (13.2 g) をジクロロメタン (50 mL) に溶解し、O-メシチレンスルホニルヒドロキシアミン (参考文献; Synthesis, 1997, 1) (21 g) のジクロロメタン (80 mL) 溶液を氷冷下で滴下し、さらに30分間攪拌した。得られた反応混合物にジエチルエーテル (1 L) を加え結晶を析出させ、これを濾取し、減圧下において乾燥し、粗1-アミノ-2-(3-メトキシ-1-プロピニル)ピリジニウム 2,4,6-トリメチル-1-ベンゼンスルフォネートを淡褐色結晶 (27.1 g) として得た。

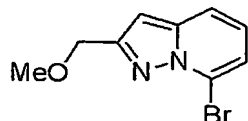
得られた粗1-アミノ-2-(3-メトキシ-1-プロピニル)ピリジニウム 2,4,6-トリメチル-1-ベンゼンスルフォネート (27.1 g) をメタノール (100 mL) に溶解し、氷冷下でナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液; 14.3 mL) を滴下し、さらに室温で20分間攪拌した。得られた反応混合物に氷水を加えた後、メタノールを減圧下留去し、残渣に水を加え酢酸エチルで3回抽出した。有機層を合わせ飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下において溶媒を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、n-ヘキサン:酢酸エチル (5:1) の画分より標記化合物 (3.54 g) を淡橙油状物として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.47 (s, 3H), 4.68 (s, 2H), 6.50 (s, 1H), 6.70-6.75 (m, 1H), 7.06-7.11 (m, 1H), 7.47-7.50 (m, 1H), 8.40-8.43 (m, 1H)

【0087】

製造例 17

(7-ブロモピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-イル) メチル エーテル

【化 5 5】

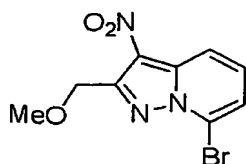
2-(メトキシメチル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン (3.5 g) をテトラヒドロフラン (350 mL) に溶解後、窒素気流下、 -78°C で *n*-ブチルリチウム (2.66 M ヘキサン溶液; 10.5 mL) を滴下し、さらに 30 分間攪拌した。得られた反応混合物に 1, 2-ジブロモエタン (2.05 mL) を滴下しさらに 30 分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、室温に昇温し、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥濾過した。減圧下において溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、*n*-ヘキサン:酢酸エチル (10:1) 画分より標記化合物 (2.75 g) を淡黄色油状物として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.47 (s, 3H), 4.75 (s, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.99 (dd, $J = 7.2, 8.8$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J = 1.2, 7.2$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 1.2, 8.8$ Hz, 1H).

【0088】

製造例 18

(7-ブロモ-3-ニトロピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-イル) メチル
メチル エーテル

【化 5 6】

(7-ブロモピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-イル) メチル メチル エーテル (1.0 g) をアセトニトリル (20 mL) に溶解し、氷冷下攪拌してテトラフルオロボウ酸ニトロニウム (606 mg) を加えた。得られた反応混合物を氷水に加え、酢酸エチルで抽出後、水、飽和食塩水で洗った。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下において溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、n-ヘキサン：酢酸エチル (5:1) 画分より標記化合物 (546 mg) を淡黄色結晶として得た。

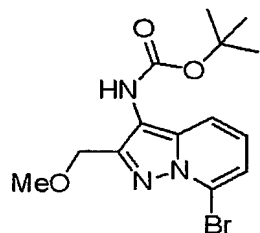
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.61 (s, 3H), 5.09 (s, 2H), 7.44 (dd, $J = 1.2, 7.6$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 7.6, 8.8$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 1.2, 8.8$ Hz, 1H).

【0089】

製造例 19

tert-ブチル N-[7-ブロモ-2-(メトキシメチル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル] カルバメート

【化57】



(7-ブロモ-3-ニトロピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-イル) メチル メチル エーテル (540 mg) をエタノール (10 mL)、水 (5 mL) および酢酸 (1 mL) の混合溶液に懸濁し、亜鉛粉末 (540 mg) を加え、60℃で30分間加熱攪拌した。不要物を濾去した後に、濾液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗った。得られた有機層を、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下において溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、n-ヘキサン：酢酸エチル (2:1) 画分より7-ブロモ-2-(メトキシメチル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-アミン (371 mg) を褐色油状物として得た。

得られた7-ブロモ-2-(メトキシメチル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリジ

ン-3-アミンをトリエチルアミン (0.303 mL) とジクロロメタン (5 mL) に溶解後、氷冷下、二炭酸 ジ-tert-ブチル (380 mg) を加え、室温にてさらに一晚攪拌した。得られた反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗った。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下において溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、n-ヘキサン：酢酸エチル (5 : 1) 画分より標記化合物 (360 mg) を淡黄色結晶として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.52 (br s, 9H), 3.42 (s, 3H), 4.77 (s, 2H), 6.50-6.62 (m, 1H), 6.97 (dd, $J = 7.2, 8.8$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J = 1.2, 8.8$ Hz, 1H), 7.58-7.68 (m, 1H).

【0090】

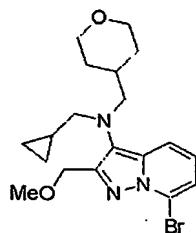
製造例7および製造例8の製造法に準じて、製造例20の誘導体を得ることが出来る。

【0091】

製造例20

N-[7-ブromo-2-(メトキシメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-N-シクロプロピルメチル-N-テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチルアミン

【化58】



黄色油状物

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0.04-0.04 (m, 2H), 0.30-0.40 (m, 2H), 0.72-0.86 (m, 1H), 1.18-1.33 (m, 2H), 1.46-1.62 (m, 1H), 1.64-1.75 (m, 2H), 2.87 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.03 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.27 (dt, $J = 2.0, 11.2$ Hz, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.86-3.96 (m, 2H), 4.67 (s, 2H), 6.89 (dd, $J = 1.4, 6.8$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J = 6.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 1.4, 8.8$ Hz, 1H).

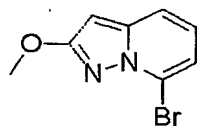
8 Hz, 1H).

【0092】

製造例 21

7-ブロモ-2-メトキシピラゾロ [1, 5-a] ピリジン

【化59】



窒素気流下、2-メトキシピラゾロ [1, 5-a] ピリジン (参考文献; Bull. Chem. Soc. Japan, vol. 49 (7), 1980-1984 (1976)) (7.15 g) のテトラヒドロフラン (140 mL) 溶液を、-78℃に冷却し、n-ブチルリチウム (1.6 Mヘキサン溶液: 46 mL) を滴下後、30分間攪拌した。1, 2-ジブロモ-1, 1, 2, 2-テトラクロロエタン (18.9 g) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液を-78℃で滴下し、1時間攪拌した。反応混合物を室温に昇温し、水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗った。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下において溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、n-ヘキサン: 酢酸エチル (50:1) の画分より標記化合物 (7.1 g) を黄色油状物として得た。

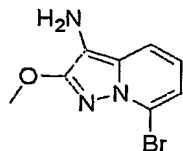
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 4.03 (s, 3H), 6.02 (s, 1H), 6.91-6.97 (m, 2H), 7.31 (dd, $J = 2.4, 7.6$ Hz, 1H).

【0093】

製造例 22

7-ブロモ-2-メトキシピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-アミン

【化60】



7-ブロモ-2-メトキシピラゾロ [1, 5-a] ピリジン (1 g) を酢酸 (1

0 mL) に溶解し、亜硝酸ナトリウム (334 mg) の水溶液 (5 mL) を加え、室温で 20 分間攪拌した。この反応混合物にエタノール (60 mL)、水 (30 mL) を加えた後、亜鉛末 (1 g) を加えて、60℃で 30 分間加熱攪拌した。不溶物をセライトを用いて濾去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥濾過後、減圧下において溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、n-ヘキサン：酢酸エチル (3：1) 画分より標記化合物 (750 mg) を褐色結晶として得た。

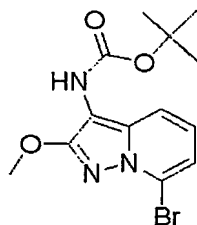
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 4.13 (s, 3H), 6.78 (dd, $J = 1.6, 6.8$ Hz, 1H), 6.81 (dd, $J = 6.8, 8.4$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J = 1.6, 8.4$ Hz, 1H).

【0094】

製造例 23

tert-ブチル N-(7-ブロモ-2-メトキシピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル) カルバメート

【化61】



7-ブロモ-2-メトキシピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-アミン (810 mg) をジクロロメタン (20 mL) に溶解し、トリエチルアミン (0.7 mL) を加え、次いで氷冷下、二炭酸 ジ-tert-ブチル (923 μL) を加えて室温にてさらに一晩攪拌した。得られた反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗った。得られた有機層を、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下において溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、n-ヘキサン：酢酸エチル (10：1) の画分より標記化合物 (1.05 g) を黄色結晶として得た。

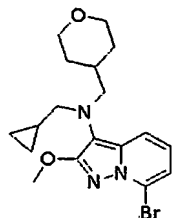
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.49 (s, 9H), 4.12 (s, 3H), 6.89 (dd, $J = 1.2, 7.6$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J = 7.6, 8.8$ Hz, 1H), 7.30-7.39 (m, 1H).

【0095】

製造例 24

N-(7-ブロモ-2-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)
-N-シクロプロピルメチル-N-テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチルア
ミン

【化62】



tert-ブチル N-(7-ブロモ-2-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)カルバメート (140 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に、室温で水素化ナトリウム (60%油性; 24.6 mg) を加え30分間攪拌した。同温で(プロモメチル)シクロプロパン (0.06 mL) を加え、60℃で一時間攪拌した。反応終了後、氷に反応混合物を徐々に加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下溶媒を留去し、粗tert-ブチル N-(7-ブロモ-2-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-N-シクロプロピルメチルカルバメートを得た。

得られた粗tert-ブチル N-(7-ブロモ-2-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-N-シクロプロピルメチルカルバメートを精製することなく酢酸エチル (10 mL) に溶解し、4N塩酸/酢酸エチル (15 mL) を加え、室温で2時間攪拌した。反応終了後、氷冷下5N水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和した。酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下溶媒を留去し、粗N-(7-ブロモ-2-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-N-シクロプロピルメチルアミンを得た。

得られた粗N-(7-ブロモ-2-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-N-シクロプロピルメチルアミンを精製することなくテトラヒドロ

フラン (10 mL) に溶解し、室温でテトラヒドロピラン-4-カルバルデヒド (233 mg) を加え、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (433 mg) を徐々に加えた。二時間後、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10 g) に付し、酢酸エチル:ヘキサン (1:6) の画分から標記化合物 (110 mg) を黄色油状物として得た。

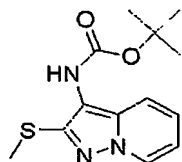
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0.02-0.10 (m, 2H), 0.20-0.40 (m, 2H), 0.70-0.90 (m, 1H), 1.10-1.39 (m, 2H), 1.40-1.60 (m, 1H), 1.62-1.80 (m, 2H), 2.81 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.95 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.27 (dt, $J = 2.0, 12.0$ Hz, 2H), 3.80-4.00 (m, 2H), 4.11 (s, 3H), 6.80-6.95 (m, 2H), 7.33 (dd, $J = 1.6, 8.4$ Hz, 1H).

【0096】

製造例 25

tert-ブチル N-[2-メチルチオピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル]カルバメート

【化63】



2-メチルチオ-3-ニトロピラゾロ[1, 5-a]ピリジン (参考文献; *Heterocycles*, 1977, 6, 379) (400 mg) をエタノール (20 mL) に懸濁し、水 (10 mL)、酢酸 (2 mL)、亜鉛末 (800 mg) を加え、80℃で30分間加熱攪拌した。不要物を濾去し、濾液に水を加え、酢酸エチルで抽出後、飽和重曹水、飽和食塩水で洗った。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下において溶媒を濃縮し、2-メチルチオピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル]アミンを粗生成物として得た。

得られた粗2-メチルチオピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル]アミンをジクロロメタン (5 mL) に溶解し、トリエチルアミン (0.4 mL) を加え、次いで氷冷下、二炭酸ジ-tert-ブチル (625 mg) を加えて室温に

で一晩攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで2回抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗った。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥濾過後、減圧下において溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、*n*-ヘキサン：酢酸エチル（5：1）の画分より標記化合物（230mg）を黄色油状物として得た。

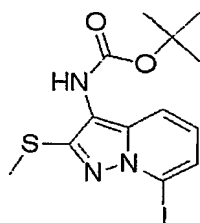
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.53 (br s, 9H), 2.60 (s, 3H), 6.00–6.15 (m, 1H); 6.69 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.11 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.40–7.50 (m, 1H), 8.83 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H).

【0097】

製造例 26

tert-ブチル N-[7-ヨード-2-メチルチオピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]カルバメート

【化64】



tert-ブチル N-[2-メチルチオピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]カルバメート（21.6g）をテトラヒドロフラン（1L）に溶解後、窒素気流下、 -78°C で*n*-ブチルリチウム（1.6Mヘキサン溶液；130mL）を滴下し、さらに30分間攪拌した。得られた反応混合物に1,2-ジヨードエタン（24g）のテトラヒドロフラン（50mL）溶液を加え、さらに1時間攪拌した。得られた反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、室温に昇温し、酢酸エチルで抽出し水、飽和食塩水で洗った。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下において溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、*n*-ヘキサン：酢酸エチル（5：1）の画分より標記化合物（21.5g）を黄色結晶として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.52 (s, 9H), 2.64 (s, 3H), 6.02–6.10 (m, 1H), 6.81 (dd, $J = 7.2, 8.8$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 1.2, 7.2$ Hz, 1H), 7.42–

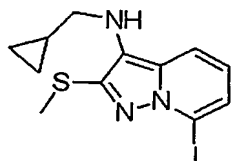
7.50 (m, 1H).

【0098】

製造例 27

N-シクロプロピルメチル-N-[7-ヨード-2-(メチルスルファニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]アミン

【化65】



tert-ブチル N-[7-ヨード-2-メチルチオピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]カルバメート (600 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (6 mL) 溶液に、氷冷下、水素化ナトリウム (60%油性; 80 mg) を加え室温で30分間攪拌した。同温で(ブロモメチル)シクロプロパン (0.22 mL) を加え、40℃で一時間攪拌した。反応終了後、氷に反応混合物を徐々に加え、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、粗tert-ブチル N-シクロプロピルメチル-N-[7-ヨード-2-(メチルスルファニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]カルバメートを得た。

得られた粗tert-ブチル N-シクロプロピルメチル-N-[7-ヨード-2-(メチルスルファニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]カルバメートを酢酸エチル (1 mL) に溶解し、4N塩酸/酢酸エチル (10 mL) を加え、室温で2時間攪拌した。反応終了後、氷冷下、飽和重曹水を加えて中和した。酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20 g) に付し、酢酸エチル:ヘキサン (1:3) の画分から標記化合物 (506 mg) を黄色油状物として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.16-1.24 (m, 2H), 1.48-1.56 (m, 2H), 1.00-1.10 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.96 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.00-3.24 (m, 1H), 6.68 (ddd, $J = 1.2, 6.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 1.2, 6.8$ Hz, 1H), 7.

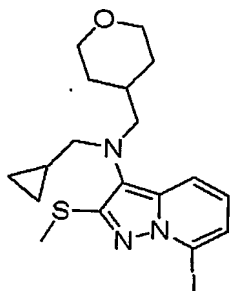
43 (dd, $J = 1.2, 8.8$ Hz, 1H).

【0099】

製造例 28

N-シクロプロピルメチル-N-[7-ヨード-2-(メチルスルファニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-N-テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチルアミン

【化66】



N-シクロプロピルメチル-N-[7-ヨード-2-(メチルスルファニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]アミン (70 mg) のテトラヒドロフラン (2.5 mL) 溶液に、室温でテトラヒドロピラン-4-カルバアルデヒド (56 mg) を加え、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (103 mg) を徐々に加えた。一時間後、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、標記化合物の粗生成物 (50 mg) を黄色油状物として得た。

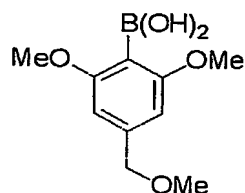
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0.06-0.04 (m, 2H), 0.30-0.38 (m, 2H), 0.74-0.86 (m, 1H), 1.20-1.32 (m, 2H), 1.40-1.60 (m, 1H), 1.66-1.80 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.85 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.02 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.22-3.32 (m, 2H), 3.86-3.94 (m, 2H), 6.72 (dd, $J = 7.2, 8.8$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 1.2, 7.2$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 1.2, 8.8$ Hz, 1H).

【0100】

製造例 29

2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニルホウ酸

【化 67】



3, 5-ジメトキシ (メトキシメチル) ベンゼン (23.7 g) のテトラヒドロフラン (500 mL) 溶液に、 -78°C で、*n*-ブチルリチウム (1.56 M ヘキサン溶液; 100 mL) を滴下し、氷冷にて 30 分間攪拌した。得られた反応混合物の内温を -78°C とし、トリイソプロポキシボラン (39 mL) を加え、室温まで昇温した。反応終了後、氷冷下、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルの画分から標記化合物 (7.5 g) を黄色油状物として得た。

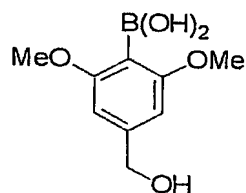
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.43 (s, 3H), 3.92 (s, 6H), 4.47 (s, 2H), 6.61 (s, 2H), 7.18 (s, 2H).

【0101】

製造例 30

4-(ヒドロキシメチル)-2, 6-ジメトキシフェニルボウ酸

【化 68】



3, 5-ジメトキシベンジルアルコール (2.71 g) のテトラヒドロフラン溶液 (50 mL) に、氷冷下、*n*-ブチルリチウム (1.56 M ヘキサン溶液; 36.2 mL) を滴下し、室温にして一時間攪拌した。得られた反応混合物の内温を -78°C とし、トリエトキシボラン (9.6 mL) を加え、室温まで昇温した。反応終了後、氷冷下、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。

。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50 g) に付し、酢酸エチルの画分から標記化合物 (1.72 g) を白色非晶質として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.92 (s, 6H), 4.73 (s, 2H), 6.65 (s, 2H), 7.18 (s, 2H).

【0102】

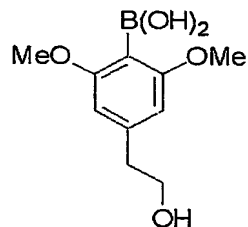
製造例 30 の製造法に準じて、製造例 31 から 32 の化合物を合成した。

【0103】

製造例 31

4-(2-ヒドロキシエチル)-2,6-ジメトキシフェニルホウ酸

【化69】



黄色油状物

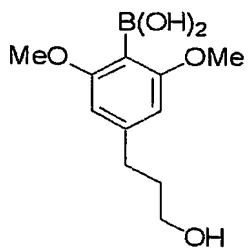
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.56-1.62 (m, 1H), 2.88 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.88-3.92 (m, 2H), 3.90 (s, 6H), 6.51 (s, 2H), 7.14 (s, 2H).

【0104】

製造例 32

4-(3-ヒドロキシプロピル)-2,6-ジメトキシフェニルホウ酸

【化70】



^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.84-1.94 (m, 2H), 2.68-2.76 (m, 2H), 3.64-3.74 (m, 2H), 3.90 (s, 6H), 6.48 (s, 2H), 7.16 (s, 2H).

【0105】

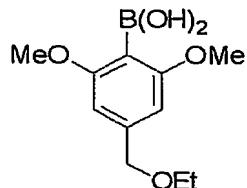
製造例 29 の製造法に準じて、製造例 33 から 35 の化合物を合成した。

【0106】

製造例 33

4-(エトキシメチル)-2,6-ジメトキシフェニルボウ酸

【化 7 1】



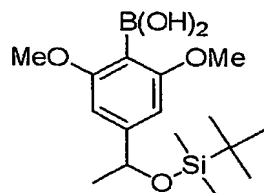
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 3.58 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.92 (s, 6H), 4.51 (s, 2H), 6.63 (s, 2H), 7.19 (s, 2H).

【0107】

製造例 34

4-(1-[1-(tert-ブチル)-1,1-ジメチルシリル]オキシエチル)-2,6-ジメトキシフェニルボウ酸

【化 7 2】



無色油状物

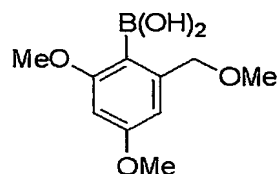
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.01 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 1.41 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 3.90 (s, 6H), 4.84 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 6.61 (s, 2H), 7.17 (s, 2H).

【0108】

製造例 35

2,4-ジメトキシ-6-(メトキシメチル)フェニルボウ酸

【化 7 3】



白色結晶

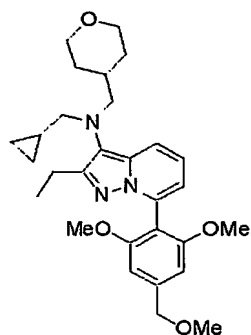
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.41 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.53 (s, 2H), 6.48 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.09 (br s, 2H).

【0109】

実施例 1

N-シクロプロピルメチル-N-7-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル-N-テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチルアミン

【化 7 4】



N-(7-ブromo-2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-N-シクロプロピルメチル-N-テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチルアミン (60 mg) を 1,2-ジメトキシエタン (2 mL) と水 (1 mL) に溶解し、2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニルホウ酸 (45 mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (35 mg)、水酸化バリウム8水和物 (72 mg) を加え、90℃で4時間加熱攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後に、水、酢酸エチルを加え、不溶物をセライトを用いて濾去後、濾液を酢酸エチルで抽出した。有機層を併せて、飽和食塩水で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下において

溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、*n*-ヘキサン：酢酸エチル（1：1）画分より標記化合物（40mg）を淡黄色結晶として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0.02-0.04 (m, 2H), 0.34-0.38 (m, 2H), 0.80-0.90 (m, 1H), 1.22 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.24-1.34 (m, 2H), 1.54-1.64 (m, 1H), 1.74-1.80 (m, 2H), 2.77 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.88 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.05 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.31 (t, $J = 11.6$ Hz, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.73 (s, 6H), 3.90-4.00 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 6.59 (dd, $J = 1.2, 6.8$ Hz, 1H), 6.67 (s, 2H), 7.00 (dd, $J = 6.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 1.2, 8.8$ Hz, 1H).

【0110】

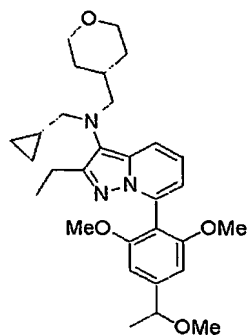
実施例1の製造法に準じて、実施例2から9の化合物を合成した。

【0111】

実施例2

N-シクロプロピルメチル-N-7-[2,6-ジメトキシ-4-(1-メトキシエチル)フェニル]-2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル-N-テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチルアミン

【化75】



淡黄色結晶

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0.02-0.04 (m, 2H), 0.32-0.38 (m, 2H), 0.80-0.92 (m, 1H), 1.23 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.22-1.34 (m, 2H), 1.52 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.52-1.64 (m, 1H), 1.72-1.82 (m, 2H), 2.79 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.89 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.05 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.26-3.34 (m,

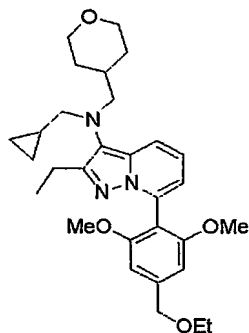
2H), 3.36 (s, 3H), 3.73 (s, 6H), 3.90-3.98 (m, 2H), 4.34 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.61 (dd, $J = 1.2, 6.8$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 2.8$ Hz, 2H), 7.01 (dd, $J = 6.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 1.2, 8.8$ Hz, 1H).

【0112】

実施例 3

N-シクロプロピルメチル-N-7-[4-(エトキシメチル)-2,6-ジメトキシフェニル]-2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル-N-テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチルアミン

【化76】



黄色結晶

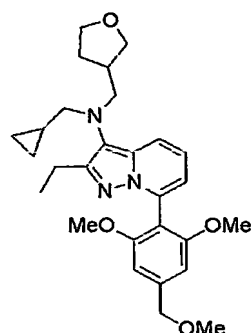
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0.02-0.06 (m, 2H), 0.34-0.43 (m, 2H), 0.80-0.94 (m, 1H), 1.24 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.33 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.20-1.38 (m, 2H), 1.54-1.68 (m, 1H), 1.74-1.84 (m, 2H), 2.78 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.90 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.07 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.33 (dt, $J = 1.6, 12.0$ Hz, 2H), 3.66 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.75 (s, 6H), 3.92-4.02 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 6.61 (br d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.71 (s, 2H), 7.03 (dd, $J = 7.0, 8.8$ Hz, 1H), 7.46 (br d, $J = 8.8$ Hz, 1H).

【0113】

実施例 4

N-シクロプロピルメチル-N-7-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル-N-テトラヒドロ-3-フラニルメチルアミン

【化 77】



黄色油状物

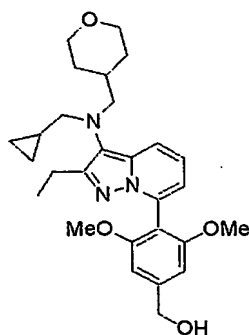
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0.02-0.04 (m, 2H), 0.32-0.42 (m, 2H), 0.80-0.82 (m, 1H), 1.21 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.58-1.66 (m, 1H), 1.84-1.94 (m, 1H), 2.20-2.32 (m, 1H), 2.74 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.90 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.40-3.50 (m, 1H), 3.18-3.26 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.58-3.70 (m, 2H), 3.71 (s, 6H), 3.72-3.82 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 6.58 (dd, $J = 0.8, 6.8$ Hz, 1H), 6.66 (s, 2H), 7.00 (ddd, $J = 0.2, 6.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 0.6, 8.8$ Hz, 1H).

【0114】

実施例 5

(4-3-[(シクロプロピルメチル) (テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチル) アミノ] -2-エチルピラゾロ [1,5-a] ピリジン-7-イル-3,5-ジメトキシフェニル) メタノール

【化 78】



淡黄色非晶質

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0.03-0.05 (m, 2H), 0.32-0.40 (m, 2H), 0.80-

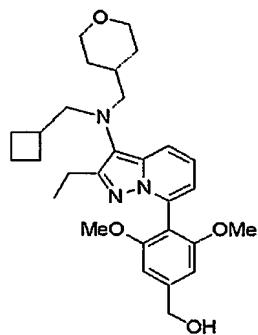
0.90 (m, 1H), 1.22 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.22-1.35 (m, 2H), 1.53-1.66 (m, 1H), 1.72-1.81 (m, 2H), 1.96 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 2.78 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.86-2.92 (m, 2H), 3.02-3.09 (m, 2H), 3.28-3.38 (m, 2H), 3.74 (s, 6H), 3.90-4.00 (m, 2H), 4.76 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 6.61 (dd, $J = 1.3, 6.8$ Hz, 1H), 6.72 (s, 2H), 7.02 (dd, $J = 6.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 1.3, 8.8$ Hz, 1H).

【0115】

実施例 6

(4-3-「(シクロブチルメチル) (テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチル) アミノ」-2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル-3,5-ジメトキシフェニル) メタノール

【化79】



淡黄色非晶質

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.19-1.32 (m, 2H), 1.21 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.51-1.64 (m, 3H), 1.70-1.95 (m, 6H), 2.01 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 2.26-2.39 (m, 1H), 2.73 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.90-2.97 (m, 2H), 3.02-3.08 (m, 2H), 3.26-3.37 (m, 2H), 3.73 (s, 6H), 3.89-3.99 (m, 2H), 4.74 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 6.60 (dd, $J = 1.3, 6.8$ Hz, 1H), 6.71 (s, 2H), 7.02 (dd, $J = 6.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 1.3, 8.8$ Hz, 1H).

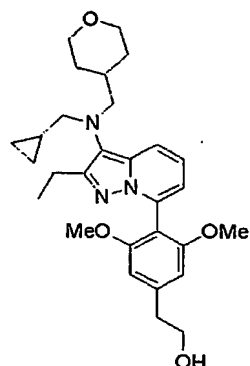
【0116】

実施例 7

2-(4-3-「(シクロプロピルメチル) (テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチル) アミノ」-2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル-

3, 5-ジメトキシフェニル) -1-エタノール

【化80】



淡緑色油状

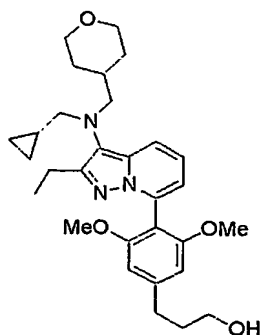
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0.04-0.02 (m, 2H), 0.32-0.38 (m, 2H), 0.78-0.88 (m, 1H), 1.21 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.22-1.32 (m, 2H), 1.52-1.65 (m, 2H), 1.72-1.80 (m, 2H), 2.75 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.87 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.92 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.04 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.26-3.34 (m, 2H), 3.70 (s, 6H), 3.90-3.98 (m, 4H), 6.55 (s, 2H), 6.58 (dd, $J = 1.6, 6.8$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 6.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 1.6, 8.8$ Hz, 1H).

【0117】

実施例8

3-(4-3-[(シクロプロピルメチル)(テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチル)アミノ]-2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル)-3,5-ジメトキシフェニル)-1-プロパノール

【化81】



黄色油状物

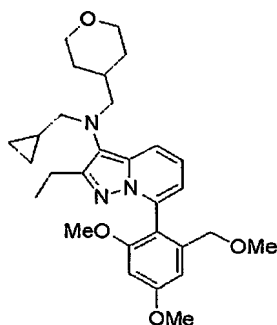
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0.03-0.01 (m, 2H), 0.33-0.37 (m, 2H), 0.81-0.85 (m, 1H), 1.19-1.31 (m, 5H), 1.50-1.57 (m, 1H), 1.72-1.77 (m, 2H), 1.95-2.04 (m, 2H), 2.73-2.80 (m, 4H), 2.87 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.04 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.30 (dt, $J = 2.0, 12.0$ Hz, 2H), 3.70 (s, 6H), 3.76 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.91-3.95 (m, 2H), 6.54 (s, 2H), 6.59 (dd, $J = 1.2, 6.8$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 6.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 1.6, 8.8$ Hz, 1H).

【0118】

実施例 9

N-シクロプロピルメチル-N-7-[2,4-ジメトキシ-6-(メトキシメチル)フェニル]-2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル-N-テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチルアミン

【化82】



淡黄色結晶

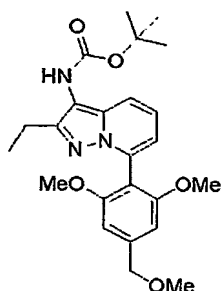
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0.04-0.02 (m, 2H), 0.30-0.36 (m, 2H), 0.78-0.88 (m, 1H), 1.20 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.20-1.32 (m, 2H), 1.52-1.64 (m, 1H), 1.72-1.80 (m, 2H), 2.70-2.80 (m, 2H), 2.87 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.04 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.28-3.34 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.90-3.98 (m, 2H), 3.98 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 4.21 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.54 (dd, $J = 1.6, 6.8$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J = 6.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 1.2, 8.8$ Hz, 1H).

【0119】

実施例 10

tert-ブチル N-7-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イルカルバメート

【化83】



tert-ブチル N-(7-ブロモ-2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)カルバメート (100 mg) を 1,2-ジメトキシエタン (6 mL)、水 (3 mL) に溶解後、2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニルホウ酸 (100 mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (51 mg)、水酸化バリウム 8 水和物 (139 mg) を加え窒素気流下、80℃で3時間加熱攪拌した。得られた反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗った。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下において溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、n-ヘキサン：酢酸エチル (2:1) の画分より標記化合物 (87 mg) を淡黄色非晶質として得た。

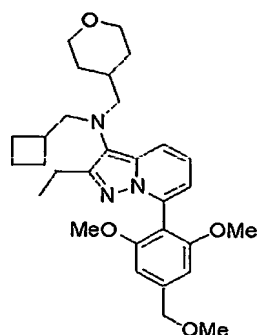
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.21 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.54 (br s, 9H), 2.72 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.69 (s, 6H), 4.51 (s, 2H), 5.82-5.90 (m, 1H), 6.58-6.65 (m, 1H), 6.65 (s, 2H), 7.08-7.14 (m, 1H), 7.32-7.38 (m, 1H).

【0120】

実施例 11

N-シクロブチルメチル-N-7-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル-N-テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチルアミン

【化 84】



tert-ブチル N-7-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イルカルバメート (43 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (1 mL) に溶解し、水素化ナトリウム (60%油性; 6 mg) を加えた後、(ブロモメチル)シクロブタン (0.013 mL) を加え室温で1時間攪拌した。得られた反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗った。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下において溶媒を濃縮し粗 tert-ブチル N-シクロブチルメチル-N-7-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イルカルバメートを得た。

得られた粗 tert-ブチル N-シクロブチルメチル-N-7-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イルカルバメートを精製することなく酢酸エチル (1 mL) に溶解し、4 N 塩酸 (酢酸エチル溶液; 2 mL) を加え 40 °C で1時間攪拌した。得られた反応混合物を氷冷しながら 5 N 水酸化ナトリウム水溶液で中和後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗った。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下において溶媒を濃縮し粗 N-シクロブチルメチル-N-7-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イルアミンを得た。

得られた残渣を精製することなくテトラヒドロフラン (1 mL) に溶解し、テトラヒドロピラン-4-カルバアルデヒド (33 mg)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (62 mg) を加え、室温で1時間攪拌した。得られた反応混

合物に水、続いて飽和重曹水を加え酢酸エチルで抽出後、有機層を飽和食塩水で洗った。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下において溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、*n*-ヘキサン：酢酸エチル（5：1）画分より、標記化合物（24 mg）を黄色油状物として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.21 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.22-1.30 (m, 2H), 1.55-1.62 (m, 3H), 1.71-1.80 (m, 4H), 1.81-1.93 (m, 2H), 2.28-2.36 (m, 1H), 2.72 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.93 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.04 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.27-3.35 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.72 (s, 6H), 3.91-3.96 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 6.59 (br d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.67 (s, 2H), 7.01 (dd, $J = 6.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.40 (br d, $J = 8.8$ Hz, 1H).

【0121】

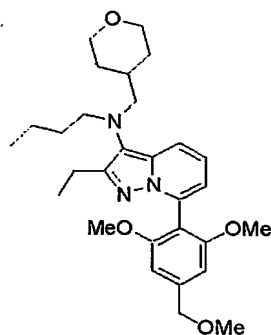
実施例 11 の製造法に準じて、実施例 12 から 14 の化合物を合成した。

【0122】

実施例 12

N-ブチル-N-7-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]
]-2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル-N-テトラヒドロ
-2H-4-ピラニルメチルアミン

【化85】



黄色油状物

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.86 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.22 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.24-1.40 (m, 6H), 1.50-1.60 (m, 1H), 1.70-1.78 (m, 2H), 2.73 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.96 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.01 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.26-3.35 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.73 (s, 6H), 3.90-3.97 (m, 2H), 4.53 (s,

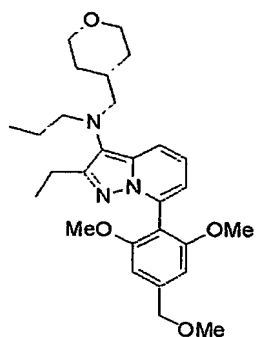
2H), 6.60 (dd, $J = 1.2, 6.8$ Hz, 1H), 6.68 (s, 2H), 7.01 (dd, $J = 6.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 1.2, 8.8$ Hz, 1H).

【0123】

実施例 13

N-7-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル-N-プロピル-N-テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチルアミン

【化86】



淡黄色非晶質

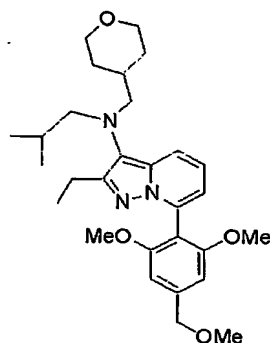
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.87 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.20 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.23-1.32 (m, 2H), 1.36-1.45 (m, 2H), 1.52-1.62 (m, 1H), 1.72-1.78 (m, 2H), 2.73 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.96-3.00 (m, 4H), 3.27-3.35 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.73 (s, 6H), 3.90-3.97 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 6.60 (dd, $J = 1.6, 6.8$ Hz, 1H), 6.68 (s, 2H), 7.01 (dd, $J = 6.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 1.6, 8.8$ Hz, 1H).

【0124】

実施例 14

N-7-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル-N-イソブチル-N-テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチルアミン

【化 87】



淡黄色非晶質

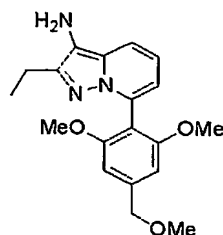
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.91 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.20 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.22–1.31 (m, 2H), 1.50–1.62 (m, 2H), 1.72–1.80 (m, 2H), 2.74 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.82 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.91 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.26–3.34 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.72 (s, 6H), 3.90–3.96 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 6.58 (dd, $J = 1.6, 6.8$ Hz, 1H), 6.66 (s, 2H), 7.00 (dd, $J = 6.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 1.6, 8.8$ Hz, 1H).

【0125】

実施例 15

7-[2, 6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-エチルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-アミン

【化 88】



7-[2, 6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-エチル-3-ニトロピラゾロ[1, 5-a]ピリジン (0.7 g) をエタノール (35 mL)、水 (18 mL)、酢酸 (3.5 mL) の混合溶媒に懸濁し、室温で亜鉛粉末 (0.7 g) を加え、60℃で30分間加熱攪拌した。不溶物をセライトを用いて濾去し、濾液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過

後、減圧下において溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、*n*-ヘキサン：酢酸エチル（4：1）画分より標記化合物（0.48 g）を黄色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.23 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 2.60-2.98 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.70 (s, 6H), 4.51 (s, 2H), 6.40-6.60 (m, 1H), 6.65 (s, 2H), 6.90-7.08 (m, 1H), 7.24-7.38 (m, 1H).

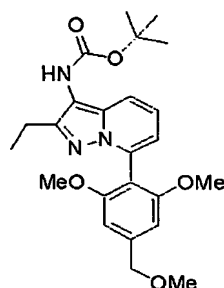
MS (ESI) m/z 342 MH^+

【0126】

実施例 16

tert-ブチル N-7-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イルカルバメート

【化89】



7-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-アミン（0.48 g）をジクロロメタン（4.8 mL）に溶解し、トリエチルアミン（0.3 mL）を加え、次いで室温で、二炭酸ジ-*tert*-ブチル（0.39 mL）を加えて室温にてさらに一晩攪拌した。得られた反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗った。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下において溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、*n*-ヘキサン：酢酸エチル（1：1）画分より標記化合物（0.54 g）を白色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.21 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.54 (br s, 9H), 2.72 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.69 (s, 6H), 4.51 (s, 2H), 5.86 (br s, 1H), 6.61 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.65 (s, 2H), 7.10 (dd, $J = 6.8, 8$

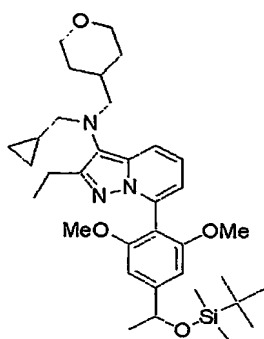
8 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.8 Hz, 1H).

【0 1 2 7】

实施例 17

N-7-[4-(1-[1-(tert-ブチル)-1,1-ジメチルシリル]
オキシエチル)-2,6-ジメトキシフェニル]-2-エチルピラゾロ[1,5-
-a]ピリジン-3-イル-N-シクロプロピルメチル-N-テトラヒドロ-2
H-4-ピラニルメチルアミン

【化9 0】



N-(7-ブromo-2-methylspiro[1,5]-undec-3-en-1-yl)-N-cyclopropylmethylamine (70 mg) を 1,2-dimethoxyethane (4 mL)、水 (2 mL) に溶解後、4-(1-[1-(tert-butyl)-1-methylsilyl]oxyethyl)-2,6-dimethoxyphenylacetic acid (92 mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (31 mg)、水酸化バリウム 8水和物 (85 mg) を加え窒素気流下、80℃で1時間加熱攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、不溶物を濾去したのち、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で有機層を洗った。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下において溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、n-ヘキサン：酢酸エチル (4：1の画分より標記化合物 (112 mg) を黄色油状物として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ -0.07-0.03 (m, 2H), 0.07 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.32-0.38 (m, 2H), 0.79-0.88 (m, 1H), 0.96 (s, 9H), 1.21-1.33 (m, 2H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.49 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.51-1.63 (m, 1H), 1.70-1.80 (m, 2H), 2.77 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.84-2.91 (m, 2H), 3.00-3.0

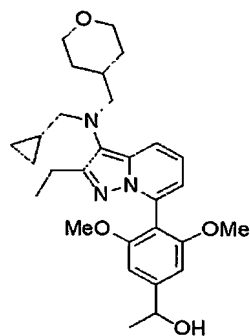
7 (m, 2H), 3.25-3.35 (m, 2H), 3.70 (s, 6H), 3.89-3.97 (m, 2H), 4.92 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 6.61 (dd, $J = 1.3, 6.8$ Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 7.00 (dd, $J = 6.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 1.3, 8.8$ Hz, 1H).

【0128】

実施例 18

1-(4-(3-((シクロプロピルメチル)(テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチル)アミノ)-2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル-3,5-ジメトキシフェニル)-1-エタノール

【化91】



N-7-[4-(1-[1-(tert-ブチル)-1,1-ジメチルシリル]オキシエチル)-2,6-ジメトキシフェニル]-2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル-N-シクロプロピルメチル-N-テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチルアミン (112 mg) をテトラヒドロフラン (1 mL) に溶解後、室温でテトラブチルアンモニウムフロリド (1 M テトラヒドロフラン溶液; 0.27 mL) を加え 3 時間攪拌した。得られた反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗った。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下において溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、n-ヘキサン：酢酸エチル (1:2) 画分より標記化合物 (66 mg) を淡黄色非晶質として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ -0.04-0.12 (m, 2H), 0.32-0.38 (m, 2H), 0.78-0.88 (m, 1H), 1.21 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.21-1.33 (m, 2H), 1.50-1.65 (m, 4H), 1.70-1.80 (m, 2H), 2.76 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.84-2.91 (m, 2H), 3.01-3.08 (m, 2H), 3.26-3.37 (m, 2H), 3.73 (s, 6H), 3.88-3.98 (m, 2H), 4.9

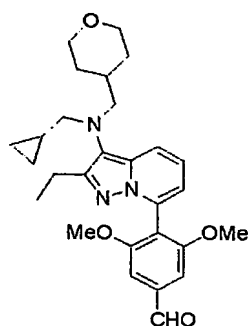
1-4.99 (m, 1H), 6.59 (dd, $J = 1.3, 6.8$ Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.01 (dd, $J = 6.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 1.3, 8.8$ Hz, 1H).

【0129】

実施例 19

4-3-[(シクロプロピルメチル) (テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチル) アミノ]-2-エチルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-7-イル-3, 5-ジメトキシベンズアルデヒド

【化92】



(4-3-[(シクロプロピルメチル) (テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチル) アミノ]-2-エチルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-7-イル-3, 5-ジメトキシフェニル) メタノール (50 mg) のアセトン (2 mL) 溶液に、室温で活性化された二酸化マンガン (IV) (250 mg) を加え、12時間攪拌した。得られた反応混合物から二酸化マンガンを濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:2) の画分から標記化合物 (41 mg) を黄色固体として得た。

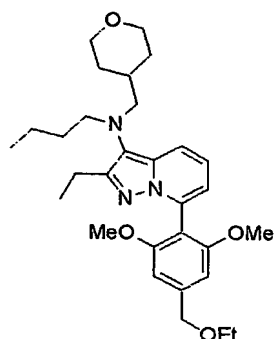
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0.02-0.01 (m, 2H), 0.30-0.40 (m, 2H), 0.80-0.88 (m, 1H), 1.18-1.32 (m, 5H), 1.54-1.62 (m, 1H), 1.72-1.80 (m, 2H), 2.75 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.88 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.05 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.25-3.34 (m, 2H), 3.79 (s, 6H), 3.93-3.98 (m, 2H), 6.61 (dd, $J = 1.2, 6.8$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 6.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.21 (s, 2H), 7.49 (dd, $J = 1.2, 8.8$ Hz, 1H), 10.02 (s, 1H).

【0130】

実施例 20

N-ブチル-N-7-[4-(エトキシメチル)-2,6-ジメトキシフェニル]
]-2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル-N-テトラヒドロ
-2H-4-ピラニルメチルアミン

【化93】



N-(7-プロモ-2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-N-ブチル-N-テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチルアミン(150mg)と4-(ヒドロキシメチル)-2,6-ジメトキシフェニルホウ酸(250mg)を実施例1と同様にカップリングすることにより、(4-3-[ブチル(テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチル)アミノ]-2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル-3,5-ジメトキシフェニル)メタノール(189mg)を黄色油状物として得た。

得られた(4-3-[ブチル(テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチル)アミノ]-2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル-3,5-ジメトキシフェニル)メタノール(189mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(15mL)溶液に、室温で、水素化ナトリウム(60%油性;24mg)を加え、30分間攪拌した。ついでヨードエタン(0.047mL)を加え、60℃で1時間攪拌した。反応終了後、氷冷下、反応混合物に氷を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10g)に付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:2)の画分から標記化合物(111mg)を黄色結晶として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.86 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.20 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.31 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.17-1.42 (m, 6H), 1.50-1.64 (m, 1H),

1.70-1.79 (m, 2H), 2.73 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.96 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.01 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.33 (dt, $J = 1.6, 12.0$ Hz, 2H), 3.64 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.72 (s, 6H), 3.90-4.00 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 6.59 (dd, $J = 1.1, 6.8$ Hz, 1H), 6.69 (s, 2H), 7.01 (dd, $J = 6.9, 8.9$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 1.3, 8.8$ Hz, 1H).

【0131】

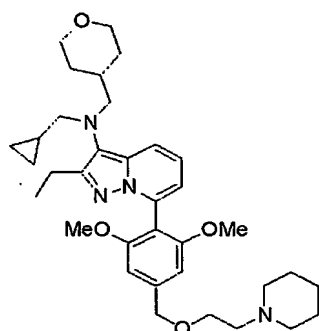
実施例 20 の製造法に準じて、実施例 21 から 27 の化合物を合成した。

【0132】

実施例 21

N-シクロプロピルメチル-N-(7-2,6-ジメトキシ-4-[(2-ピペリジノエトキシ)メチル]フェニル-2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-N-テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチルアミン

【化94】



黄色油状物

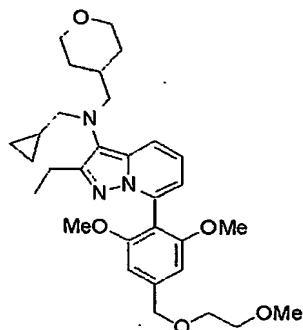
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0.05-0.02 (m, 2H), 0.32-0.38 (m, 2H), 0.80-0.88 (m, 1H), 1.18-1.32 (m, 5H), 1.40-1.48 (m, 2H), 1.52-1.68 (m, 5H), 1.70-1.78 (m, 2H), 2.40-2.55 (m, 4H), 2.64 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.76 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.87 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.04 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.31 (t, $J = 11.2$ Hz, 2H), 3.68 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.71 (s, 6H), 3.90-3.97 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 6.58 (dd, $J = 0.8, 6.8$ Hz, 1H), 6.68 (s, 2H), 7.00 (dd, $J = 6.8, 8.4$ Hz, 1H), 7.44 (br d, $J = 8.8$ Hz, 1H).

【0133】

実施例 22

N-シクロプロピルメチル-N-(7-2,6-ジメトキシ-4-[(2-メトキシエトキシ)メチル]フェニル-2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-N-テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチルアミン

【化95】



黄色油状物

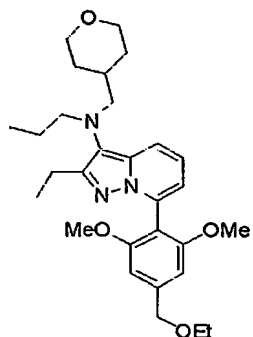
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0.02-0.01 (m, 2H), 0.30-0.38 (m, 2H), 0.80-0.90 (m, 1H), 1.19-1.30 (m, 5H), 1.50-1.62 (m, 1H), 1.72-1.80 (m, 2H), 2.75 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.87 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.04 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.25-3.35 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.62-3.65 (m, 2H), 3.71-3.73 (m, 8H), 3.90-3.98 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 6.57 (dd, $J = 1.6, 6.8$ Hz, 1H), 6.70 (s, 2H), 7.00 (dd, $J = 6.8, 9.2$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 1.2, 8.8$ Hz, 1H).

【0134】

実施例 23

N-7-[(4-(エトキシメチル)-2,6-ジメトキシフェニル]-2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル-N-プロピル-N-テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチルアミン

【化 9 6】



黄色油状物

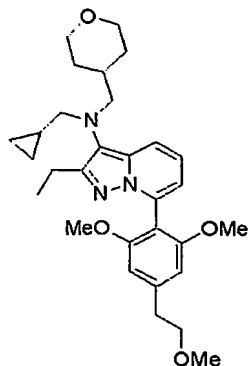
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.87 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.20 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.31 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.18-1.33 (m, 2H), 1.34-1.47 (m, 2H), 1.50-1.65 (m, 1H), 1.70-1.80 (m, 2H), 2.74 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.96 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.93-3.02 (m, 2H), 3.31 (dt, $J = 1.8, 12.0$ Hz, 2H), 3.64 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.72 (s, 6H), 3.90-4.98 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 6.59 (dd, $J = 1.4, 7.0$ Hz, 1H), 6.69 (s, 2H), 7.01 (dd, $J = 7.0, 8.8$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 1.3, 8.8$ Hz, 1H).

【0135】

実施例 24

N-シクロプロピルメチル-N-7-[2,6-ジメトキシ-4-(2-メトキシメチル)フェニル]-2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル-N-テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチルアミン

【化 9 7】



淡緑色油状物

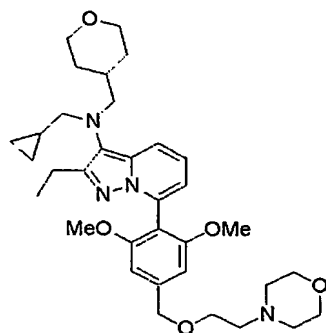
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0.04-0.02 (m, 2H), 0.32-0.38 (m, 2H), 0.78-0.88 (m, 1H), 1.21 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.22-1.32 (m, 2H), 1.52-1.65 (m, 1H), 1.70-1.80 (m, 2H), 2.75 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.87 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.94 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.03 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.26-3.34 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.68 (s, 6H), 3.66-3.78 (m, 2H), 3.90-3.96 (m, 2H), 6.55 (s, 2H), 6.58 (dd, $J = 1.2, 6.8$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J = 6.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 1.2, 8.8$ Hz, 1H).

【0136】

実施例 25

N-シクロプロピルメチル-N-(7-2,6-ジメトキシ-4-[(2-モルフォリノエトキシ)メチル]フェニル-2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-N-テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチルアミン

【化98】



黄色結晶

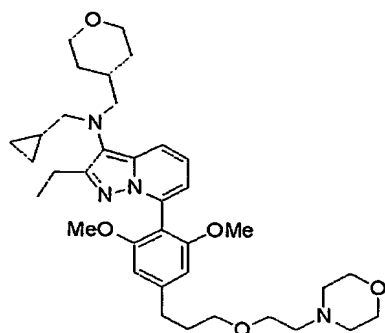
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0.02-0.01 (m, 2H), 0.33-0.36 (m, 2H), 0.80-0.84 (m, 1H), 1.19-1.28 (m, 5H), 1.50-1.60 (m, 1H), 1.70-1.80 (m, 2H), 2.52-2.58 (m, 4H), 2.67 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.75 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.87 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.04 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.30 (dt, $J = 2.0, 12.0$ Hz, 2H), 3.68 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.71 (s, 6H), 3.75 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.91-3.95 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 6.58 (dd, $J = 1.6, 6.8$ Hz, 1H), 6.67 (s, 2H), 7.00 (dd, $J = 6.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 1.6, 8.8$ Hz, 1H).

【0137】

実施例 26

N-シクロプロピルメチル-N-(7-2,6-ジメトキシ-4-[3-(2-モルフォリノエトキシ)プロピル]フェニル-2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-N-テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチルアミン

【化99】



黄色油状物

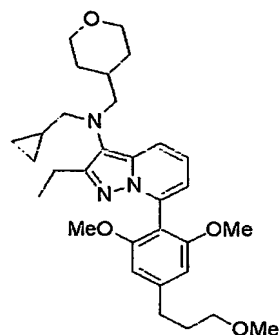
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0.03-0.01 (m, 2H), 0.33-0.37 (m, 2H), 0.78-0.88 (m, 1H), 1.17-1.35 (m, 5H), 1.50-1.60 (m, 1H), 1.70-1.78 (m, 2H), 1.95-2.02 (m, 2H), 2.45-2.58 (m, 6H), 2.63 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.72-2.79 (m, 4H), 2.87 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.04 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.30 (dt, $J = 2.0, 12.0$ Hz, 2H), 3.54 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.62 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.69-3.75 (m, 8H), 3.92-3.95 (m, 2H), 6.52 (s, 2H), 6.59 (dd, $J = 1.2, 6.4$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 6.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 1.6, 7.8$ Hz, 1H).

【0138】

実施例 27

N-シクロプロピルメチル-N-7-[2,6-ジメトキシ-4-(3-メトキシプロピル)フェニル]-2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル-N-テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチルアミン

【化100】



黄色油状物

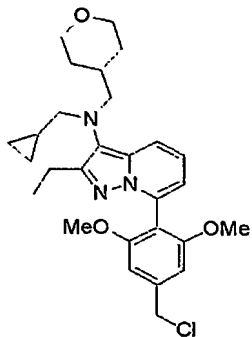
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0.03-0.01 (m, 2H), 0.33-0.37 (m, 2H), 0.81-0.85 (m, 1H), 1.19-1.31 (m, 5H), 1.50-1.60 (m, 1H), 1.72-1.80 (m, 2H), 1.94-2.01 (m, 2H), 2.73-2.79 (m, 4H), 2.87 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.04 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.30 (dt, $J = 2.0, 11.6$ Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.48 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.70 (s, 6H), 3.92-3.95 (m, 2H), 6.53 (s, 2H), 6.59 (d, $J = 1.2, 6.8$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 6.4, 8.8$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 1.2, 8.4$ Hz, 1H).

【0139】

実施例 28

N-7-[4-(クロロメチル)-2,6-ジメトキシフェニル]-2-エチル
ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル-N-シクロプロピルメチル-N-
テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチルアミン

【化101】



(4-3-[(シクロプロピルメチル) (テトラヒドロ-2H-4-ピラニル
 メチル) アミノ] -2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル-3

、5-ジメトキシフェニル) メタノール (122 mg) のジクロロメタン (5 mL) 溶液に、室温で、トリエチルアミン (0.076 mL)、メタンスルホニルクロリド (0.023 mL)、4-(ジメチルアミノ) ピリジン (0.5 mg) を加え、2時間攪拌した。反応終了後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (15 g) に付し、酢酸エチル: n-ヘキサン (1:2) の画分から標記化合物 (45 mg) を、黄色非晶質として得た。

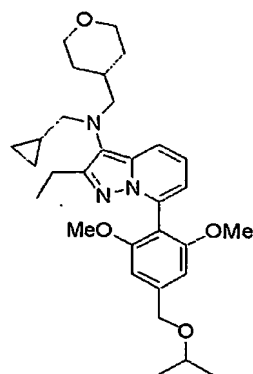
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0.02-0.04 (m, 2H), 0.33-0.41 (m, 2H), 0.79-0.92 (m, 1H), 1.23 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.20-1.36 (m, 2H), 1.53-1.67 (m, 1H), 1.72-1.82 (m, 2H), 2.77 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.89 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.06 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.32 (dt, $J = 2.0, 12.0$ Hz, 2H), 3.75 (s, 6H), 3.90-4.00 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 6.60 (dd, $J = 1.4, 6.8$ Hz, 1H), 6.74 (s, 2H), 7.02 (dd, $J = 6.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 1.5, 8.8$ Hz, 1H).

【0140】

実施例 29

N-シクロプロピルメチル-N-2-エチル-7-[4-(イソプロポキシメチル)-2,6-ジメトキシフェニル]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル-N-テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチルアミン

【化102】



2-プロパノール (8 μL) のN, N-ジメチルホルムアミド (1.5 mL) 溶液に、室温で、水素化ナトリウム (60%油性; 4.3 mg) を加え、15分間

攪拌した。得られた反応混合物に、N-7-[4-(クロロメチル)-2,6-ジメトキシフェニル]-2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル-N-シクロプロピルメチル-N-テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチルアミン(45mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(3.5mL)溶液、ヨウ化ナトリウム(0.5mg)を加え、40℃で20分間さらに80℃で20分間攪拌した。得られた反応混合物に氷を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10g)に付し、酢酸エチル:n-ヘキサン(1:2)の画分から標記化合物(9mg)を黄色油状物として得た。

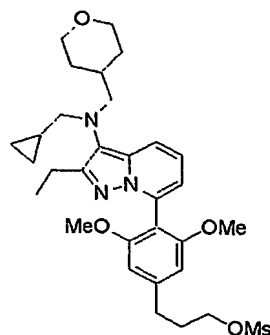
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0.03-0.04 (m, 2H), 0.32-0.41 (m, 2H), 0.79-0.92 (m, 1H), 1.22 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.29 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H), 1.20-1.36 (m, 2H), 1.53-1.67 (m, 1H), 1.72-1.82 (m, 2H), 2.77 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.89 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.06 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.32 (dt, $J = 2.0, 12.0$ Hz, 2H), 3.73 (s, 6H), 3.70-3.84 (m, 1H), 3.90-4.00 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 6.59 (dd, $J = 1.3, 6.8$ Hz, 1H), 6.70 (s, 2H), 7.01 (dd, $J = 6.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 1.5, 8.8$ Hz, 1H).

【0141】

実施例30

3-(4-3-[(シクロプロピルメチル)(テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチル)アミノ]-2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル-3,5-ジメトキシフェニル)プロピルメタンスルフォネート

【化103】



3-(4-3-[(シクロプロピルメチル)(テトラヒドロ-2H-4-ピラ

ニルメチル) アミノ] - 2-エチルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イル
 - 3, 5-ジメトキシフェニル) - 1-プロパノール (190 mg) のジクロロ
 メタン (20 mL) 溶液に、室温でトリエチルアミン (0.062 mL)、メタ
 ンスルホンクロリド (51 mg)、4-(ジメチルアミノ) ピリジン (0.5
 mg) を加え、2時間攪拌した。反応終了後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、
 飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。
 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (15 g) に付し、酢酸エチル: n
 -ヘキサン (1:2) の画分から標記化合物 (179 mg) を黄色油状物として
 得た。

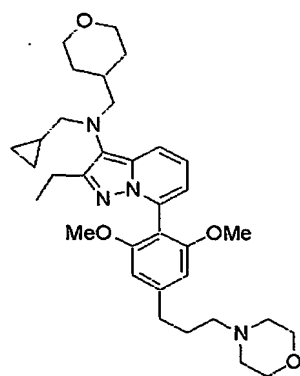
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0.03-0.01 (m, 2H), 0.33-0.37 (m, 2H), 0.81-
 0.85 (m, 1H), 1.19-1.35 (m, 5H), 1.50-1.57 (m, 1H), 1.72-1.77 (m, 2H), 1
 .85-2.00 (m, 2H), 2.70-2.90 (m, 6H), 3.04-3.10 (m, 5H), 3.25-3.35 (m, 2H
), 3.70 (s, 6H), 4.33 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.91-3.99 (m, 2H), 6.53 (s, 2
 H), 6.59-6.62 (m, 1H), 6.95-7.05 (m, 1H), 7.43-7.48 (m, 1H).

【0142】

実施例 31

N-シクロプロピルメチル-N-7-[2, 6-ジメトキシ-4-(3-モルフ
 オリノプロピル) フェニル] - 2-エチルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3
 -イル-N-テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチルアミン

【化104】



3-(4-3-[(シクロプロピルメチル) (テトラヒドロ-2H-4-ピラ
 ニルメチル) アミノ] - 2-エチルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イル

ー3, 5-ジメトキシフェニル) プロピル メタンスルフォネート (50 mg) のジクロロメタン (10 mL) 溶液に、室温で、モルフォリン (60 mg) を加え、12時間攪拌した。反応終了後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10 g) に付し、酢酸エチルの画分から標記化合物 (16 mg) を黄色油状物として得た。

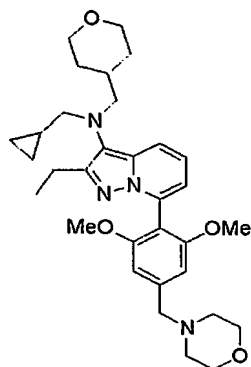
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0.02-0.02 (m, 2H), 0.35-0.40 (m, 2H), 0.80-0.90 (m, 1H), 1.20-1.35 (m, 5H), 1.55-1.60 (m, 1H), 1.73-1.80 (m, 2H), 1.90-1.98 (m, 2H), 2.45-1.52 (m, 6H), 2.70-2.81 (m, 4H), 2.89 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.06 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.32 (br t, $J = 9.6$ Hz, 2H), 3.70-3.79 (m, 10H), 3.93-3.97 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 6.61 (dd, $J = 0.8, 6.8$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 6.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 1.2, 8.8$ Hz, 1H).

【0143】

実施例 32

N-シクロプロピルメチル-N-7-[2, 6-ジメトキシ-4-(モルフォリノメチル) フェニル]-2-エチルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル-N-テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチルアミン

【化105】



4-3-[(シクロプロピルメチル) (テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチル) アミノ] -2-エチルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-7-イル-3, 5-ジメトキシベンズアルデヒド (15 mg) の酢酸 (0.5 mL) とテトラヒドロフラン (0.5 mL) 溶液に、室温で攪拌しながら、モルフォリン (3.2

mg) をを加え、さらにトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (8 mg) を加えて 2 時間攪拌した。得られた反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下において溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2 : 1) の画分から標記化合物 (8.5 mg) を黄色油状物として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0.04-0.01 (m, 2H), 0.32-0.38 (m, 2H), 0.78-0.88 (m, 1H), 1.18-1.32 (m, 5H), 1.50-1.62 (m, 1H), 1.72-1.78 (m, 2H), 2.48-2.58 (m, 4H), 2.76 (q, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.87 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.04 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.26-3.34 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.71 (s, 6H), 3.75-3.78 (m, 4H), 3.91-3.95 (m, 2H), 6.59 (br d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.69 (s, 2H), 7.00 (dd, $J = 6.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.44 (br d, $J = 8.8$ Hz, 1H).

【0144】

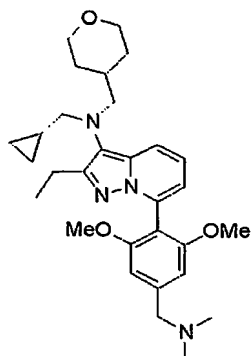
実施例 32 の製造法に準じて、実施例 33 から 34 の化合物を合成した。

【0145】

実施例 33

N3-シクロプロピルメチル-N3-テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチル-7-4-[(ジメチルアミノ)メチル]-2,6-ジメトキシフェニル-2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-アミン

【化106】



黄色油状物

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0.03-0.01 (m, 2H), 0.32-0.37 (m, 2H), 0.78-0.90 (m, 1H), 1.18-1.32 (m, 5H), 1.50-1.62 (m, 1H), 1.70-1.78 (m, 2H), 2

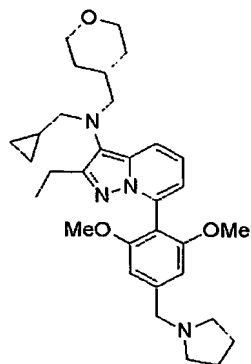
.34 (br s, 6H), 2.76 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.87 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.04 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.25-3.35 (m, 2H), 3.45-3.52 (m, 2H), 3.71 (s, 6H), 3.90-3.95 (m, 2H), 6.60 (dd, $J = 1.2, 6.8$ Hz, 1H), 6.67 (s, 2H), 7.00 (dd, $J = 7.2, 8.4$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 1.2, 8.8$ Hz, 1H).

【0146】

実施例 34

N-シクロプロピルメチル-N-7-[2,6-ジメトキシ-4-(テトラヒドロ-1H-1-ピロリルメチル)フェニル]-2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル-N-テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチルアミン

【化107】



黄色油状物

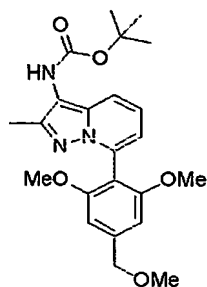
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0.02-0.00 (m, 2H), 0.30-0.40 (m, 2H), 0.80-0.88 (m, 1H), 1.19-1.32 (m, 5H), 1.50-1.64 (m, 1H), 1.72-1.78 (m, 2H), 1.80-1.90 (m, 4H), 2.56-2.68 (m, 4H), 2.76 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.87 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.04 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.26-3.34 (m, 2H), 3.67 (br s, 2H), 3.71 (s, 6H), 3.92-3.95 (m, 2H), 6.59 (dd, $J = 0.8, 6.8$ Hz, 1H), 6.69 (s, 2H), 6.98-7.02 (m, 1H), 7.44 (br d, $J = 8.8$ Hz, 1H).

【0147】

実施例 35

tert-ブチル N-7-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イルカルバメート

【化108】



tert-ブチル N-(7-ブロモ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)カルバメート(300mg)を1,2-ジメトキシエタン(10mL)および水(5mL)の混合溶媒に溶解した後に、2,6-ジメトキシ-4-メトキシメチルフェニルホウ酸(353mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(159mg)、水酸化バリウム8水和物(435mg)を加え窒素気流下、80℃で6時間加熱攪拌した。得られた反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗った。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下において溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、n-ヘキサン：酢酸エチル(1：1)の画分より標記化合物(176mg)を淡褐色油状物として得た。

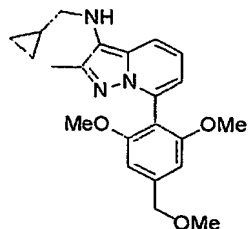
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.54 (br s, 9H), 3.32 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.69 (s, 6H), 4.51 (s, 2H), 5.86-5.92 (m, 1H), 6.56-6.61 (m, 1H), 6.65 (s, 2H), 7.11 (dd, $J = 6.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 1.2, 8.8$ Hz, 1H).

【0148】

実施例36

N-シクロプロピルメチル-N-7-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イルアミン

【化109】



tert-ブチル N-7-[2, 6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イルカルバメート (175 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (4 mL) に溶解し、水素化ナトリウム (60%油性; 25 mg) を加えた後、(プロモメチル)シクロプロパン (0.047 mL) を加え 40℃ で 1 時間攪拌した。得られた反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下において溶媒を濃縮し、粗 tert-ブチル N-シクロプロピルメチル-N-7-[2, 6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イルカルバメートを得た。

得られた粗 tert-ブチル N-シクロプロピルメチル-N-7-[2, 6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イルカルバメートを精製することなく酢酸エチル (5 mL) に溶解し、4 N 塩酸 (酢酸エチル溶液; 10 mL) を、室温で加え 40℃ で 1 時間攪拌した。反応混合物を氷冷しながら 5 N 水酸化ナトリウム水溶液で中和後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗った。無水硫酸マグネシウムで乾燥濾過後、減圧下において溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、n-ヘキサン:酢酸エチル (1:2) の画分より標記化合物 (100 mg) を黄色油状物として得た。

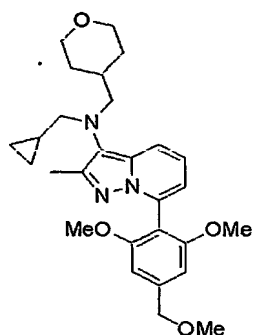
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.15-0.20 (m, 2H), 0.48-0.54 (m, 2H), 1.02-1.10 (m, 1H), 1.20-1.32 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.88 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.70 (s, 6H), 4.51 (s, 2H), 6.63 (dd, $J = 1.2, 6.8$ Hz, 1H), 6.65 (s, 2H), 6.99 (dd, $J = 6.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.36-7.40 (m, 1H).

【0149】

実施例 37

N-シクロプロピルメチル-N-7-[2, 6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル-N-テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチルアミン

【化110】



N-シクロプロピルメチル-N-7-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イルアミン (60 mg) をテトラヒドロフラン (3 mL) に溶解し、テトラヒドロピラン-4-カルバアルデヒド (36 mg)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (67 mg) を加え、室温で1時間攪拌した。得られた反応混合物に水、続いて飽和重曹水を加え酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗った。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下において溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、n-ヘキサン：酢酸エチル (1 : 1) 画分より得られた結晶を濾取し、n-ヘキサンで洗い乾燥することにより標記化合物 (63 mg) を淡黄色結晶として得た。

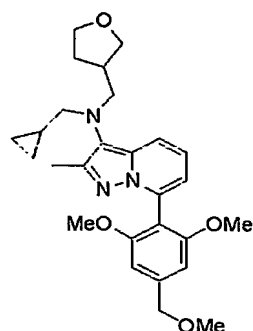
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0.05-0.02 (m, 2H), 0.31-0.36 (m, 2H), 0.78-0.88 (m, 1H), 1.20-1.32 (m, 2H), 1.54-1.64 (m, 1H), 1.72-1.78 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.85 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.03 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.26-3.34 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.71 (s, 6H), 3.90-3.96 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 6.53 (dd, $J = 1.2, 6.8$ Hz, 1H), 6.66 (s, 2H), 7.00 (dd, $J = 6.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 1.2, 8.8$ Hz, 1H).

【0150】

実施例 38

N-シクロプロピルメチル-N-7-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル-N-テトラヒドロ-3-フラニルメチルアミン

【化111】



N-シクロプロピルメチル-N-7-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イルアミン(40mg)をテトラヒドロフラン(3mL)に溶解し、氷冷下、テトラヒドロフラン-3-カルバルデヒド(50%水溶液; 0.064mL)、3M硫酸水溶液(0.105mL)、水素化ホウ素ナトリウム(8mg)を加え、1時間攪拌した。得られた反応混合物に水、続いて飽和重曹水を加え酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗った。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下において溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、n-ヘキサン:酢酸エチル(1:1)の画分より標記化合物(30mg)を、淡黄色結晶として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0.03-0.03 (m, 2H), 0.33-0.38 (m, 2H), 0.80-0.90 (m, 1H), 1.54-1.68 (m, 1H), 1.85-1.95 (m, 1H), 2.20-2.29 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.87-2.90 (m, 2H), 3.06 (dd, $J = 8.8, 12.0$ Hz, 1H), 3.22 (dd, $J = 6.4, 12.0$ Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.59-3.70 (m, 2H), 3.71 (s, 6H), 3.72-3.88 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 6.54 (dd, $J = 1.2, 6.8$ Hz, 1H), 6.66 (s, 2H), 7.01 (dd, $J = 6.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 1.2, 8.8$ Hz, 1H).

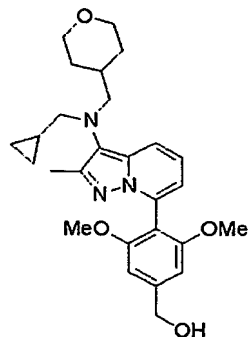
【0151】

実施例20の製造法に準じて、実施例39、40の誘導体を得ることが出来る。

【0152】

実施例39

(4-3-[(シクロプロピルアミン) (テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチル) アミノ] -2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル-3,

5-ジメトキシフェニル) メタノール【化112】

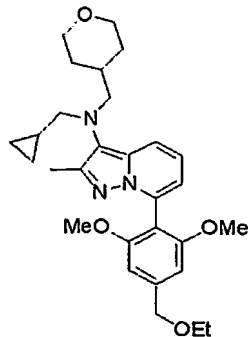
黄色油状物

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0.04-0.06 (m, 2H), 0.34-0.42 (m, 2H), 0.80-0.94 (m, 1H), 1.23-1.38 (m, 2H), 1.54-1.72 (m, 1H), 1.74-1.84 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.47 (br s, 1H), 2.89 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.07 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.34 (dt, $J = 2.0, 12.0$ Hz, 2H), 3.74 (s, 6H), 3.90-4.02 (m, 2H), 4.71 (s, 2H), 6.57 (dd, $J = 1.4, 6.8$ Hz, 1H), 6.71 (s, 2H), 7.05 (dd, $J = 6.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.52-7.60 (m, 1H).

【0153】

実施例 40

N-シクロプロピルアミン-N-7-[4-(エトキシメチル)-2,6-ジメトキシフェニル]-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル-N-テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチルアミン

【化113】

黄色油状物

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0.03-0.05 (m, 2H), 0.32-0.42 (m, 2H), 0.80-

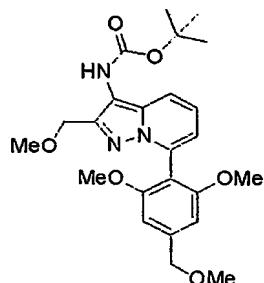
0.94 (m, 1H), 1.34 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.22–1.38 (m, 2H), 1.54–1.70 (m, 1H), 1.74–1.84 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.89 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.07 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.34 (dt, $J = 1.6, 12.0$ Hz, 2H), 3.66 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.75 (s, 6H), 3.92–4.02 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 6.57 (dd, $J = 1.4, 6.8$ Hz, 1H), 6.72 (s, 2H), 7.04 (dd, $J = 6.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 1.4, 8.8$ Hz, 1H).

【0154】

実施例 41

tert-ブチル N-[7-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-(メトキシメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]カルバメート

【化114】



tert-ブチル N-[7-ブromo-2-(メトキシメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]カルバメート (300 mg) を 1,2-ジメトキシエタン (10 mL)、水 (5 mL) に溶解後、2,6-ジメトキシ-4-メトキシメチルフェニルホウ酸 (323 mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (146 mg)、水酸化バリウム 8水和物 (398 mg) を加え窒素気流下、80℃で2時間加熱攪拌した。得られた反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗った。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下において溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、n-ヘキサン：酢酸エチル (1:1) 画分より標記化合物 (245 mg) を淡黄色非晶質として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.55 (br s, 9H), 3.32 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.68 (s, 6H), 4.51 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 6.37–6.46 (m, 1H), 6.65 (s, 2

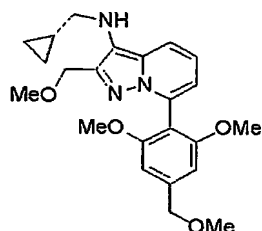
H), 7.13 (dd, $J = 6.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.50-7.58 (m, 1H).

【0155】

実施例 42

N-シクロプロピルメチル-N-[7-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-(メトキシメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]アミン

【化115】



tert-ブチル N-[7-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-(メトキシメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]カルバメート (170 mg) を N,N-ジメチルホルムアミド (4 mL) に溶解し、水素化ナトリウム (60%油性; 22 mg) を加えた後、(ブロモメチル)シクロプロパン (0.043 mL) を加え 40℃ で 30 分間攪拌した。得られた反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した後に、有機層を飽和食塩水で洗った。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下において溶媒を濃縮し、粗 tert-ブチル N-シクロプロピルメチル-N-[7-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-(メトキシメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]カルバメートを得た。

得られた tert-ブチル N-シクロプロピルメチル-N-[7-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-(メトキシメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]カルバメートを精製することなく酢酸エチル (5 mL) に溶解し、4 N 塩酸 (酢酸エチル溶液; 10 mL) を加え 40℃ で 30 分間攪拌した。得られた反応混合物を氷冷しながら 5 N 水酸化ナトリウム水溶液で中和後、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗った。無水硫酸マグネシウムで乾燥濾過後、減圧下において溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、n-ヘキサン:酢酸エチル (2:

3) 画分より標記化合物 (95 mg) を黄色油状物として得た。

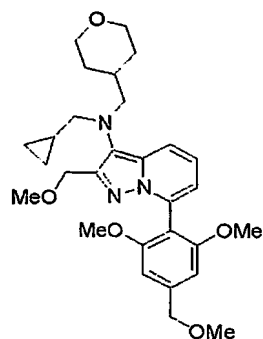
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.15-0.20 (m, 2H), 0.48-0.54 (m, 2H), 1.02-1.10 (m, 1H), 1.20-1.32 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.88 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.70 (s, 6H), 4.51 (s, 2H), 6.63 (dd, $J = 1.2, 6.8$ Hz, 1H), 6.65 (s, 2H), 6.99 (dd, $J = 6.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.36-7.40 (m, 1H).

【0156】

実施例 43

N-シクロプロピルメチル-N-[7-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-(メトキシメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-N-テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチルアミン

【化116】



N-シクロプロピルメチル-N-[7-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-(メトキシメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]アミン (80 mg) をテトラヒドロフラン (2 mL) に溶解し、テトラヒドロピラン-4-カルバルデヒド (44 mg)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (82 mg) を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物に水、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗った。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下において溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、n-ヘキサン：酢酸エチル (1:2) の画分より標記化合物 (63 mg) を黄色油状物として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0.01-0.01 (m, 2H), 0.33-0.37 (m, 2H), 0.78-0.88 (m, 1H), 1.20-1.32 (m, 2H), 1.52-1.65 (m, 1H), 1.72-1.78 (m, 2H), 2.87 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.05 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.26-3.33 (m, 2H), 3.

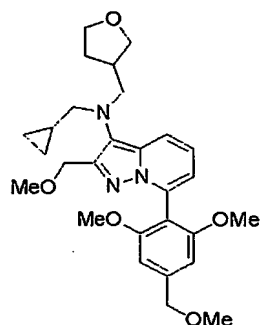
29 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.70 (s, 6H), 3.89-3.95 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 6.63 (dd, $J = 1.2, 6.8$ Hz, 1H), 6.65 (s, 2H), 7.03 (dd, $J = 6.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 1.2, 8.8$ Hz, 1H).

【0157】

実施例 44

N-シクロプロピルメチル-N-[7-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-(メトキシメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-N-テトラヒドロ-3-フラニルメチルアミン

【化117】



N-シクロプロピルメチル-N-[7-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-(メトキシメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]アミン (15 mg) をテトラヒドロフラン (1 mL) に溶解し、氷冷下、テトラヒドロフラン-3-カルバアルデヒド (50%水溶液; 0.022 mL)、3 M硫酸水溶液 (0.036 mL)、水素化ホウ素ナトリウム (2.8 mg) を加え、1時間攪拌した。得られた反応混合物に水、続いて飽和重曹水を加え酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗った。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下において溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、n-ヘキサン：酢酸エチル (1:2) 画分より標記化合物 (4.8 mg) を淡黄色結晶として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.00-0.06 (m, 2H), 0.32-0.40 (m, 2H), 0.80-0.90 (m, 1H), 1.55-1.68 (m, 1H), 1.86-1.95 (m, 1H), 2.21-2.32 (m, 1H), 2.88-2.92 (m, 2H), 3.08 (dd, $J = 8.8, 12.0$ Hz, 1H), 3.23 (dd, $J = 6.8, 12.0$ Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.60-3.68 (m, 2H), 3.69 (s, 6H),

3.72-3.84 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 6.54 (dd, $J = 1.2, 6.8$ Hz, 1H), 6.66 (s, 2H), 7.01 (dd, $J = 6.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 1.2, 8.8$ Hz, 1H).

【0158】

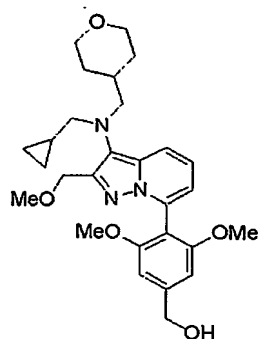
実施例 20 の製造法に準じて、実施例 45, 46 の誘導体を得ることが出来る。

【0159】

実施例 45

4-「3-「(シクロプロピルアミン) (テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチル) アミノ」-2-(メトキシメチル) ピラゾロ「1, 5-a」ピリジン-7-イル」-3, 5-ジメトキシフェニルメタノール

【化118】



黄色油状物

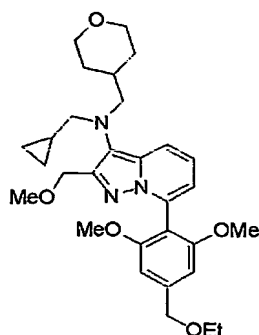
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0.04-0.04 (m, 2H), 0.30-0.40 (m, 2H), 0.78-0.92 (m, 1H), 1.20-1.34 (m, 2H), 1.53-1.70 (m, 1H), 1.71-1.80 (m, 2H), 2.20 (br s, 1H), 2.88 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.05 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.24-3.38 (m, 2H), 3.70 (s, 6H), 3.88-3.98 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 6.63 (dd, $J = 1.4, 6.8$ Hz, 1H), 6.68 (s, 2H), 7.05 (dd, $J = 6.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.49-7.57 (m, 1H).

【0160】

実施例 46

N-シクロプロピルアミン-N-「7-「4-(エトキシメチル)-2, 6-ジメトキシフェニル」-2-(メトキシメチル) ピラゾロ「1, 5-a」ピリジン-3-イル」-N-テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチルアミン

【化119】



黄色油状物

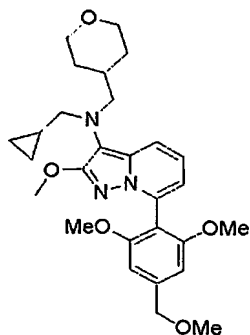
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0.04-0.04 (m, 2H), 0.30-0.40 (m, 2H), 0.78-0.92 (m, 1H), 1.31 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.20-1.36 (m, 2H), 1.54-1.68 (m, 1H), 1.70-1.81 (m, 2H), 2.89 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.06 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.26-3.36 (m, 2H), 3.64 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.71 (s, 6H), 3.89-3.98 (m, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 6.64 (dd, $J = 1.6, 6.8$ Hz, 1H), 6.68 (s, 2H), 7.05 (dd, $J = 6.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 1.6, 8.8$ Hz, 1H).

【0161】

実施例 47

N-シクロプロピルメチル-N-7-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル-N-テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチルアミン

【化120】



N-(7-ブromo-2-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-N-シクロプロピルメチル-N-テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチル

アミン (48 mg) を、1, 2-ジメトキシエタン (2 mL) と水 (1 mL) に溶解した後、2, 6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル) フェニルホウ酸 (36 mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (28 mg)、水酸化バリウム 8水和物 (58 mg) を加え、85℃で2時間加熱攪拌した。得られた反応混合物に水、酢酸エチルを加え、不溶物をセライトを用いて濾去した後、濾液を酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下において溶媒を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、n-ヘキサン：酢酸エチル (2 : 1) の画分より標記化合物 (40 mg) を淡黄色結晶として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0.02-0.04 (m, 2H), 0.30-0.36 (m, 2H), 0.80-0.92 (m, 1H), 1.24-1.36 (m, 2H), 1.52-1.64 (m, 1H), 1.74-1.82 (m, 2H), 2.84 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.97 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.32 (td, $J = 2.0, 1.6$ Hz, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.76 (s, 6H), 3.87 (s, 3H), 3.90-3.98 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 6.51 (dd, $J = 1.6, 6.8$ Hz, 1H), 6.69 (s, 2H), 7.04 (dd, $J = 7.2, 8.8$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 1.6, 8.8$ Hz, 1H).

【0162】

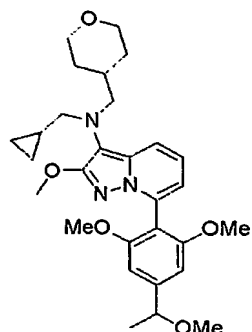
実施例 47 の製造法に準じて、実施例 48 から 51 の化合物を合成した。

【0163】

実施例 48

N-シクロプロピルメチル-N-7-[2, 6-ジメトキシ-4-(1-メトキシエチル) フェニル]-2-メトキシピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル-N-テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチルアミン

【化121】



淡黄色結晶

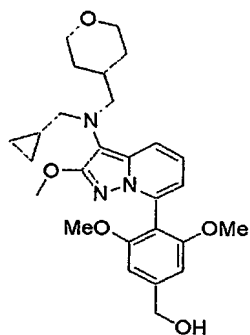
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0.02-0.04 (m, 2H), 0.30-0.38 (m, 2H), 0.80-0.92 (m, 1H), 1.22-1.34 (m, 2H), 1.55 (d, $J = 1.6$ Hz, 3H), 1.56-1.68 (m, 1H), 1.72-1.82 (m, 2H), 2.84 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.97 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.26-3.34 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.77 (s, 6H), 3.89 (s, 3H), 3.90-3.98 (m, 2H), 4.37 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 6.53 (dd, $J = 1.2, 7.2$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 3.2$ Hz, 2H), 7.04 (dd, $J = 7.2, 8.8$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 1.6, 8.8$ Hz, 1H).

【0164】

実施例 49

(4-3-[(シクロプロピルメチル) (テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチル) アミノ] -2-メトキシピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イル-3, 5-ジメトキシフェニル) メタノール

【化122】



黄色非晶質

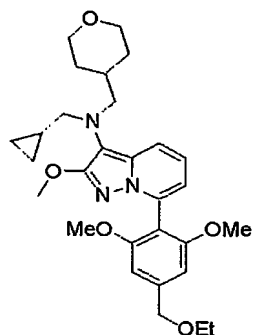
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0.02-0.06 (m, 2H), 0.30-0.38 (m, 2H), 0.80-0.93 (m, 1H), 1.23-1.38 (m, 2H), 1.53-1.67 (m, 1H), 1.74-1.88 (m, 2H), 2.84 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.98 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.33 (dt, $J = 1.7, 12.0$ Hz, 2H), 3.77 (s, 6H), 3.88 (s, 3H), 3.91-4.00 (m, 2H), 4.81 (br d, $J = 4.6$ Hz, 2H), 6.50-6.55 (m, 1H), 6.74 (s, 2H), 7.02-7.09 (m, 1H), 7.32-7.38 (m, 1H).

【0165】

実施例 50

N-シクロプロピルメチル-N-7-[4-(エトキシメチル)-2,6-ジメ
トキシフェニル]-2-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル-
N-テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチルアミン

【化123】



黄色油状物

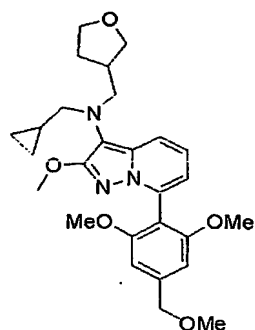
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0.02-0.07 (m, 2H), 0.30-0.39 (m, 2H), 0.82-0.95 (m, 1H), 1.36 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.25-1.39 (m, 2H), 1.55-1.68 (m, 1H), 1.75-1.84 (m, 2H), 2.85 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.99 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.34 (dt, $J = 1.8, 12.0$ Hz, 2H), 3.69 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.78 (s, 6H), 3.89 (s, 3H), 3.92-4.00 (m, 2H), 4.62 (s, 2H), 6.52 (dd, $J = 1.4, 6.9$ Hz, 1H), 6.72 (s, 2H), 7.06 (dd, $J = 6.9, 8.9$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 1.4, 8.9$ Hz, 1H).

【0166】

実施例 51

N-シクロプロピルメチル-N-7-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメ
チル)フェニル]-2-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル-
N-テトラヒドロ-3-フラニルメチルアミン

【化124】



淡黄色結晶

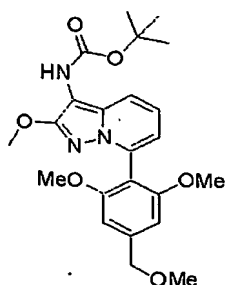
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0.02-0.04 (m, 2H), 0.28-0.34 (m, 2H), 0.78-0.86 (m, 1H), 1.60-1.68 (m, 1H), 1.84-1.94 (m, 1H), 2.20-2.30 (m, 1H), 2.83 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.92-3.00 (m, 1H), 3.10-3.14 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.52-3.68 (m, 2H), 3.73 (s, 6H), 3.74-3.82 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.52 (s, 2H), 6.48 (dd, $J = 1.2, 7.2$ Hz, 1H), 6.65 (s, 2H), 7.02 (dd, $J = 7.2, 8.8$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J = 1.2, 8.8$ Hz, 1H).

【0167】

実施例 52

tert-ブチル N-7-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イルカルバメート

【化125】



tert-ブチル N-(7-ブロモ-2-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)カルバメート (200mg) を 1,2-ジメトキシエタン (12mL)、水 (6mL) に溶解後、2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニルホウ酸 (197mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)

パラジウム (0) (101 mg)、水酸化バリウム 8 水和物 (274 mg) を加え窒素気流下、80℃で4時間加熱攪拌した。得られた反応混合物に酢酸エチルを加え不溶物を濾去したのち酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗った。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下において溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、n-ヘキサン：酢酸エチル (1：1) 画分より標記化合物 (150 mg) を淡黄色油状物として得た。

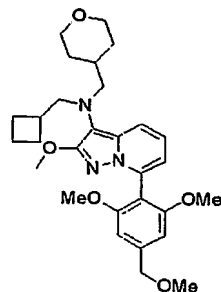
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.52 (br s, 9H), 3.48 (s, 3H), 3.70 (s, 6H), 3.87 (s, 3H), 4.51 (s, 2H), 5.82 (br s, 1H), 6.53 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.64 (s, 2H), 7.10 (dd, $J = 6.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H).

【0168】

実施例 53

N-シクロブチルメチル-N-7-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル-N-テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチルアミン

【化126】



tert-ブチル N-7-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イルカルバメート (75 mg) をN,N-ジメチルホルムアミド (0.6 mL) に溶解し、水素化ナトリウム (60%油性; 10 mg) を加えた後、(ブロモメチル)シクロブタン (0.022 mL) を加え室温で1時間攪拌した。得られた反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗った。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下において溶媒を濃縮し、粗tert-ブチル N-シクロブチルメチル-N-7-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イルカルバメート

を得た。

得られた粗 *tert*-ブチル *N*-シクロブチルメチル-*N*-7-[2, 6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-メトキシピラゾロ[1, 5-*a*]ピリジン-3-イルカルバメートを精製することなく 4 *N*塩酸(酢酸エチル溶液; 1 mL)を加え 40℃で1時間攪拌した。得られた反応混合物を氷冷しながら 2 *N*水酸化ナトリウム水溶液で中和後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗った。無水硫酸マグネシウムで乾燥濾過後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、*n*-ヘキサン:酢酸エチル(1:1)画分より *N*-シクロブチルメチル-*N*-7-[2, 6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-メトキシピラゾロ[1, 5-*a*]ピリジン-3-イルアミン(51 mg)を黄色油状物として得た。

得られた *N*-シクロブチルメチル-*N*-7-[2, 6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-メトキシピラゾロ[1, 5-*a*]ピリジン-3-イルアミンをテトラヒドロフラン(0.6 mL)に溶解し、テトラヒドロピラン-4-カルバアルデヒド(34 mg)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(38 mg)を加え、室温で2時間攪拌した。得られた反応混合物に飽和重曹水を加え酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗った。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下において溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、*n*-ヘキサン:酢酸エチル(3:2)画分より標記化合物(52 mg)を黄色油状物として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.17-1.30 (m, 2H), 1.48-1.63 (m, 3H), 1.69-1.89 (m, 6H), 2.26-2.39 (m, 1H), 2.82-2.87 (m, 2H), 2.93-2.98 (m, 2H), 3.24-3.34 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.73 (s, 6H), 3.85 (s, 3H), 3.88-3.96 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 6.48 (dd, *J* = 1.3, 6.8 Hz, 1H), 6.66 (s, 2H), 7.02 (dd, *J* = 6.8, 8.8 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 1.3, 8.8 Hz, 1H).

【0169】

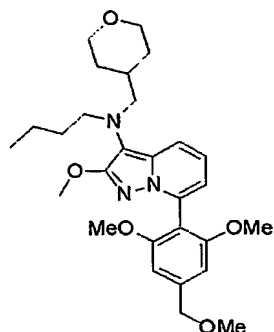
実施例 53 の製造法に準じて、実施例 54 から 56 の化合物を合成した。

【0170】

実施例 54

N-ブチル-N-7-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル-N-テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチルアミン

【化127】



黄色油状物

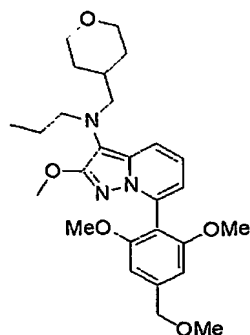
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.81-0.89 (m, 3H), 1.18-1.40 (m, 6H), 1.48-1.60 (m, 1H), 1.70-1.78 (m, 2H), 2.83-2.98 (m, 4H), 3.24-3.34 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.74 (s, 6H), 3.85 (s, 3H), 3.88-3.97 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 6.49 (dd, $J = 1.3, 6.8$ Hz, 1H), 6.67 (s, 2H), 7.02 (dd, $J = 6.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 1.3, 8.8$ Hz, 1H).

【0171】

実施例 55

N-7-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル-N-プロピル-N-テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチルアミン

【化128】



淡黄色非晶質

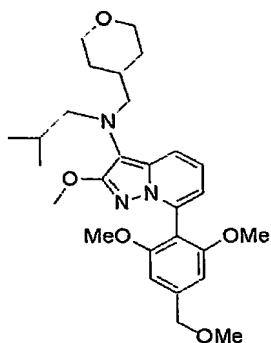
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.87 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.20–1.31 (m, 2H), 1.33–1.42 (m, 2H), 1.48–1.62 (m, 1H), 1.71–1.78 (m, 2H), 2.87 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.90 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.25–3.34 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.73 (s, 6H), 3.84 (s, 3H), 3.88–3.95 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 6.47 (dd, $J = 1.2, 6.8$ Hz, 1H), 6.66 (s, 2H), 7.00 (dd, $J = 6.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 1.2, 8.8$ Hz, 1H).

【0172】

実施例 56

N-7-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル-N-イソブチル-N-テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチルアミン

【化129】



淡黄色非晶質

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.90 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H), 1.19–1.30 (m, 2H), 1.48–1.60 (m, 2H), 1.74–1.81 (m, 2H), 2.72 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.82 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.26–3.34 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.73 (s, 6H), 3.84 (s, 3H), 3.89–3.95 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 6.47 (dd, $J = 1.2, 6.8$ Hz, 1H), 6.66 (s, 2H), 7.00 (dd, $J = 6.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 1.2, 8.8$ Hz, 1H).

【0173】

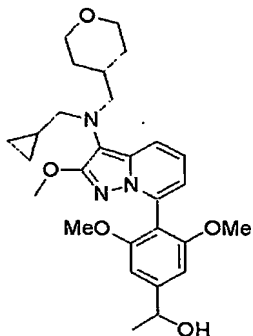
実施例 18 の製造法に準じて、実施例 57 の化合物を合成した。

【0174】

実施例 57

1-(4-3-[(シクロプロピルメチル)(テトラヒドロ-2H-4-ピラニ
ルメチル)アミノ]-2-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル
-3,5-ジメトキシフェニル)-1-エタノール

【化130】



淡黄色非晶質

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0.06-0.01 (m, 2H), 0.27-0.34 (m, 2H), 0.78-0.89 (m, 1H), 1.20-1.34 (m, 2H), 1.49-1.63 (m, 4H), 1.71-1.80 (m, 2H), 2.78-2.84 (m, 2H), 2.91-2.99 (m, 2H), 3.24-3.35 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.88-3.97 (m, 2H), 4.93-5.01 (m, 1H), 6.49 (dd, $J = 1.3, 6.8$ Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.02 (dd, $J = 6.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 1.3, 8.8$ Hz, 1H).

【0175】

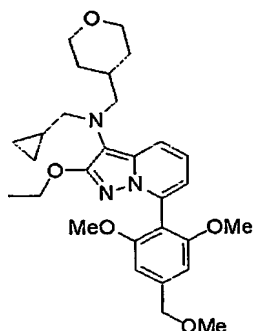
実施例 47 の製造法に準じて、実施例 58 の化合物を合成した。

【0176】

実施例 58

N-シクロプロピルメチル-N-7-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメ
チル)フェニル]-2-エトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル-
N-テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチルアミン

【化131】



黄色油状物

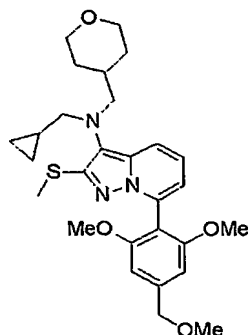
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0.04-0.02 (m, 2H), 0.28-0.31 (m, 2H), 0.78-0.88 (m, 1H), 1.20-1.32 (m, 5H), 1.50-1.60 (m, 1H), 1.70-1.78 (m, 2H), 2.81 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.95 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.29 (dt, $J = 2.0, 11.6$ Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.72 (s, 6H), 3.89-3.93 (m, 2H), 4.21 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.52 (s, 2H), 6.47 (dd, $J = 1.2, 6.8$ Hz, 1H), 6.66 (s, 2H), 7.00 (dd, $J = 7.2, 8.8$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J = 1.2, 8.8$ Hz, 1H).

【0177】

実施例 59

N-シクロプロピルメチル-N-[7-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-(メチルスルファニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-N-テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチルアミン

【化132】



N-シクロプロピルメチル-N-[7-ヨード-2-(メチルスルファニル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル]-N-テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチルアミン (50 mg) を 1,2-ジメトキシエタン (2 mL) と水

(1 mL) に溶解後、2, 6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニルホウ酸 (50 mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (40 mg)、水酸化バリウム 8水和物 (56 mg) を加え、80℃で3時間加熱攪拌した。得られた反応混合物に水、酢酸エチルを加え、不溶物をセライトを用いて濾去し、濾液を酢酸エチルで抽出した。有機層を併せて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下において溶媒を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー、続いてNHシリカ(富士シリシア)を用いたカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (36 mg) を黄色油状物として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0.02-0.04 (m, 2H), 0.30-0.38 (m, 2H), 0.82-0.92 (m, 1H), 1.22-1.34 (m, 2H), 1.52-1.64 (m, 1H), 1.76-1.82 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.90 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.06 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.32 (td, $J = 2.0, 12.0$ Hz, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.74 (s, 6H), 3.90-3.98 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 6.59 (dd, $J = 1.6, 7.2$ Hz, 1H), 6.67 (s, 2H), 7.05 (dd, $J = 7.2, 8.8$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 1.6, 8.8$ Hz, 1H).

【0178】

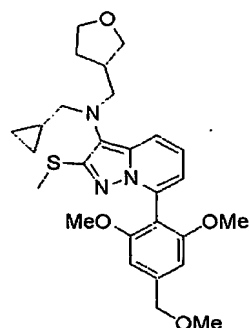
実施例 59 の製造法に準じて、実施例 60 の化合物を合成した。

【0179】

実施例 60

N-シクロプロピルメチル-N-[7-[2, 6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-(メチルスルファニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル]-N-テトラヒドロ-3-フラニルメチルアミン

【化133】



黄色油状物

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0.02-0.04 (m, 2H), 0.28-0.38 (m, 2H), 0.80-0.90 (m, 1H), 1.58-1.68 (m, 1H), 1.88-1.96 (m, 1H), 2.20-2.30 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.88-2.92 (m, 2H), 3.02-3.10 (m, 1H), 3.20-3.24 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.58-3.82 (m, 4H), 3.71 (s, 6H), 4.52 (s, 2H), 6.57 (dd, $J = 1.6, 7.2$ Hz, 1H), 6.64 (s, 2H), 7.03 (dd, $J = 6.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 1.6, 8.8$ Hz, 1H).

【0180】

[試験例]

本発明化合物について、コルチコトロピン放出ホルモン受容体 (CRFR) への結合能、cAMP 産生抑制能、抗不安作用および薬物代謝酵素誘導能を評価した。それぞれの試験方法とその結果は以下の如くである。

【0181】

試験例 1

<CRFR 結合実験>

(1) CRFR 1 発現細胞の作製:

CRFR 結合実験の実験材料にはヒト CRFR 1 を高発現した細胞の膜画分を用いた。CRFR 発現細胞は以下のように作製した。cDNA ライブラリーとして human brain (QuickCloneTM Clontech 社) を用いて CRFR 1 の全長遺伝子を PCR 法により得た。得られた DNA 断片をクローニングベクターに挿入し、塩基配列を確かめた。正しい塩基配列をもつ cDNA を発現ベクター (pcDNA3.1TM, Invitrogen 社) につなぎ変えた。CRFR 1 発現ベクターを HEK293 細胞に遺伝子導入し、G418 (1mg/ml) を含んだ細胞培養液中で増殖した耐性細胞を限界希釈法によりクローン化した。クローン細胞から以下に示す結合実験により、単位蛋白量あたりの膜画分と sauvagine との結合能が高いクローンを最終的に選択して実験に用いた。

(2) 膜画分の調製:

(1) で得られたクローン細胞を集め、氷冷した membrane buff

er (50mM Tris-HCl, 5mM MgCl, 2mM EGTA, 1mM DTT, protease inhibitor cocktail (COMPLLETE™, Roche diagnostic社), pH7.4)で懸濁し、氷冷下、Polytron (KINEMATICA)にて細胞を破碎 (level 5, 10秒, 4回, 氷冷下) した後、遠心分離 (13,000rpm (18,000xg), 30分間, 4℃)にて細胞膜を沈殿させた。沈殿した細胞膜をmembrane bufferにて懸濁し、Polytronで沈殿した細胞膜を破碎 (level 4, 20-30秒, 氷冷下) し、分散懸濁液とした。タンパク質定量を行い、上記分散懸濁液のタンパク質濃度が200 μ g/mlとなるように0.1%BSAを含むmembrane bufferにて希釈し細胞膜画分として使用した。

(3) 結合実験:

CRFとの結合実験は96穴プレートを用いて、SPA™ (Amersham Pharmacia社) 法により行った。実験はSPA beads使用説明書に従った。細胞膜画分蛋白5 μ g, SPA beads 1mgと100pMの125I-CRF (Perkin Elmer社)を被検化合物存在下で2時間以上、室温で放置し、遠心 (1,200rpm (260xg), 5分間, 室温)後に各穴の放射活性をTopCount™ (Packard社)にて測定した。

(4) 結合能の算出:

2,000倍過剰量の非放射 sauvagine を加えた場合の放射活性を非特異的な結合として各々の値から差し引き、被検化合物を加えてない放射活性を100% (control)とし、各値を% (% of control)で表した。被検化合物の濃度を横軸に、% (% of control)を縦軸にプロットしたグラフより% (% of control)で50%を示す濃度を求めてIC₅₀値として算出した。

【0182】

試験例2

<AtT-20細胞を用いたcAMP産生抑制実験>

(1) 試験操作:

AtT-20細胞は、マウスの脳下垂体腫瘍由来の細胞株であり、コルチコトロピン放出ホルモン (CRF) に応答して細胞内アデニル酸シクラーゼ系が活性化して環状AMP (cAMP) を産生し、副腎皮質ホルモン (ACTH) を放出することが知られている (Biochem. Biophys. Res. Com., 106, 1364-1371, 1982)。本試験では、AtT-20細胞 (1×10^5) をD-MEM培地 (0.1% FBS) に懸濁して、96穴プレートに蒔き、フォスフォジエステラーゼ阻害剤 (IBMX、Calbiochem社) を最終1mMの濃度で添加して30分間37℃で培養した。被検化合物の希釈液を加えて30分間37℃で培養し、CRF (最終濃度30nM) を加えて30分間37℃で培養した。遠心 (1,800rpm ($630 \times g$), 5分間) により細胞を集め、lysis buffer (0.2% dodecyltrimethylammonium bromide) にて細胞を溶解して、HTRF法により細胞内cAMPの産生量を定量した。cAMPの定量にはcAMP kit HTRF (日本シェーリング (株)) を用いた。

(2) cAMP産生抑制活性の算出:

得られたデータの処理は以下のように行った。CRF (最終濃度30nM) を添加した細胞のcAMP産生量を100% (control) とし、各試料の値を% (% of control) で表した。被検化合物の濃度を横軸に、% (% of control) を縦軸にプロットしたグラフより% (% of control) で50%を示す濃度を求めIC₅₀値として算出した。

【0183】

<試験結果>

試験例1において、本発明にかかる化合物 (実施例1~9、11~14、18、20~27、29、31~34、37、38、40、43、44、46~51、53~60) は全て、CRFRに対し優れた結合能を示し、そのIC₅₀値は30~5000nMであった。また、試験例2において、本発明にかかる化合物 (実施例1~9、11~14、18、20~24、26、27、29、32~34、37、38、40、43、44、46~51、53~60) は、CRFによ

る cAMP 産生に対し、優れた抑制作用を示した。結果の一部を以下に記す。

【表 1】

化合物番号 (実施例番号)	CRF1 受容体結合能 IC ₅₀ (nM)	アデニル酸シクラーゼ活性 IC ₅₀ (nM)
実施例 1	71	4
実施例 3	49	5.1
実施例 13	90	11
実施例 23	50	6
実施例 47	50	50
実施例 59	52	3.5
実施例 60	30	3.5

【0184】

試験例 3

マウス明暗箱試験による抗不安作用の評価

(1) 試験操作:

マウス明暗箱試験は Belzung C., Misslin R., and Vogel E. (参考文献; Behavioural effects of the benzodiazepine receptor partial agonist RO16-6028 in mice, Psychopharmacology, 97, 388-391, 1989) らの方法を改変して行った。この試験に用いる試験装置は、フタ付き黒色のアクリル箱 (暗箱; 15 x 10 x 20 cm) と上面開放の白色のアクリル箱 (明箱; 15 x 20 x 20 cm) を黒色のアクリルのトンネル (10 x 7 x 4.5 cm) で連結し、マウスが暗箱と明箱を自由に往来することが可能な明暗箱を用いた。但しこの試験装置において、行動観察のために明箱の前面 (20 x 20 cm) および背面 (20 x 20 cm) には透明なアクリルを用いた。明箱床面の照度が 150 Lux になるように照明を設定した後、5 週齢の雄性 Balb/c マウス (日本チャールズリバーより購入) を暗箱に導入して試験を開始した。この試験において、被検化合物は

0. 5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、試験開始の1時間前に試験動物へ経口投与した。

(2) 抗不安作用活性の算出:

試験開始から5分間のマウスの行動を観察し、抗不安作用の指標として明所滞在時間を測定した。その際に、明所滞在時間を vehicle 投与群より有意に延長させた最小の投与量を求め、最小有効量 (MED) として算出した。なお、マウスの四肢が明箱の床上にある状態を明所滞在とした。

【0185】

<試験結果>

試験例3において、本発明にかかる化合物 (実施例1、3、59) は、マウス明暗箱試験による抗不安作用の評価に対し優れた効果を示し、そのMED値は10~100mg/kgであった。

【0186】

試験例4

ヒト凍結肝細胞を用いた薬物代謝酵素 (CYP3A4) 誘導能評価実験

(1) 試験操作:

凍結肝細胞 (In Vitro Technology社) を37℃中で攪拌させながら素早く融解し、氷冷したWilliam's Medium E (10% FBS, +PSG) を細胞に徐々に加えた後、500rpmで5分間遠心した。上清を除去後、得られた肝細胞を氷冷したWilliam's Medium Eで 5×10^5 cells/mLとなるように希釈し、48穴コラーゲンコートプレート (BD Biosciences社) に 1×10^5 cells/cm²で播種し、37℃、5%CO₂で約24時間培養した後、Hepato-S TIM™ (BD Biosciences社) (+EGF, PSG, -FBS) で培地交換し、37℃、5%CO₂の条件下でさらに24時間培養した。細胞播種より約48時間後に、被検化合物及びポジティブコントロールとしてrifampicin (SIGMA社) の希釈溶液 (Hepato-S TIM™ (+EGF, PSG, -FBS) を用いた) を添加し、37℃、5%CO₂の条件下で約24時間培養し、被検化合物及びポジティブコントロールの希釈溶液を新し

いものに交換し、さらに同条件下で24時間培養した。培養終了後、PBSを用いて細胞を1回洗浄した後、Qiagen RNeasy Mini kit (Qiagen社)を用いてtotal RNAを精製した。精製したRNAを、TaqMan Reverse Transcription Reagents (Applied Biosystems社)を用いて逆転写させ、cDNAを合成した。反応にはoligo dTを用い、25℃で10分間反応させた後、さらに48℃、60分間反応させ、95℃、10分で逆転写酵素を失活させた後、Gene Amp PCR system 9700を用いてPCRに供した。得られたcDNAをSYBR Green PCR Core Reagents kit (Applied Biosystems社)を用いてヒトCYP3A4およびGAPDHのmRNAの定量を、ABI7700 (Applied Biosystems社)を用いて行った。なお用いたprimer配列を表2に、またPCR条件を表3にそれぞれ示した。

【表2】

isozyme	GenBank#	primer	Name	sequence
CYP3A4	NM017460		hCYP3A4_F3	TAGCTGAGGATGAAGAATGG
			hCYP3A4_R3	GTGGATTGTTGAGAGAGTCG
GAPDH	M_33197		hGAPDH_F	GAAGGTGAAGGTCGGAGTC
			hGAPDH_R	GAAGATGGTGATGGGATTTC

【表 3】

温度	時間	40 cycle
95	10m	
94	15s	denature
56	15s	annealing
72	30s	extension

(2) CYP3A4 誘導能の算出:

得られたデータの処理は以下のように行った。PCR法によって得られたCYP3A4のmRNA量をGAPDHのmRNA量で除し、コントロール(0.1% DMSO)値に対する被検化合物あるいはポジティブコントロール(rifampicin; 10 μ M)添加時の値の比(fold)をそれぞれ算出した。その後、各実験回ごとの比較を行うためポジティブコントロール(rifampicin; 10 μ M)添加時とコントロール添加時のCYP3A4のmRNA量をGAPDHのmRNA量で除した値の差を100%とし、被検化合物添加時それぞれの濃度とコントロール添加時のCYP3A4のmRNA量をGAPDHのmRNA量で除した値の差の%を算出することにより、被検化合物の誘導能を算出した。

<試験結果>

試験例4において、本発明にかかる化合物を、ヒトの治療を目的に投与した際に懸念される副作用の一つである薬物相互作用を予測するために、肝臓におけるCYP誘導を測定する目的で、ヒト凍結肝細胞を用いた薬物代謝酵素誘導能評価を行い、ポジティブコントロール(rifampicin; 10 μ M)のfoldの値を100%としたとき、被検化合物濃度が1 μ Mの試験結果はそれぞれ40%以下と弱い誘導能を示した。被検化合物を用いた試験結果の一部を以下に記す。

【表 4】

	% of Positive Control (陽性対照)					
	試験濃度					
	0.03 μ M	0.1 μ M	0.3 μ M	1 μ M	3 μ M	10 μ M
実施例 59	2	3	11	25	49	59
実施例 1	6	7	12	20	36	65
実施例 3	3	3	7	25	23	34
Rifampicine (陽性対照)						100

【0187】

【発明の効果】

本発明により、CRF受容体拮抗作用を有する新規なピラゾロ [1, 5-a] ピリジン化合物、その塩、それらを含むしてなる新規な医薬組成物を提供することができた。本発明にかかる化合物またはその塩は、CRF受容体に対し、特にCRF1受容体に対して、優れた拮抗作用を有し、低毒性で、且つ安全性が高く、医薬としての有用性も高い。本発明にかかる化合物等とそれらを含むしてなる医薬組成物は、CRFおよび／またはCRF受容体が関与する疾患の治療または予防に有用であり、特に、うつ病、抑うつ症状（大うつ病、単発性うつ病、再発性うつ病、うつ病による幼児虐待、産後うつ病等）、そう病、不安症、全般性不安障害、パニック障害、恐怖症、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、チューレット症候群、自閉症、感情障害、情緒障害、双極性障害、循環性格、分裂病、消化性潰瘍、過敏性腸症候群、潰瘍性大腸炎、クローン病、下痢、便秘、術後イレウス、ストレスに伴う胃腸機能異常、神経性嘔吐等の治療・予防剤として有用である。

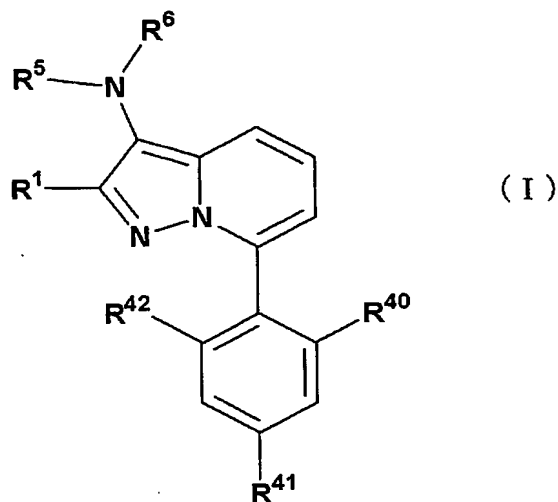
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 副腎皮質刺激ホルモン放出因子 (Corticotropin-releasing-factor) 受容体に対し優れた拮抗作用を有する新規化合物の提供。

【解決手段】 式

【化1】



[式中、R¹はエチル基などを意味する；

R⁵およびR⁶はそれぞれ独立して水素原子、t-ブトキシカルボニル基または式-X^{6b}-X^{7b}（式中、X^{6b}はメチレン基を意味する；X^{7b}はC₃-8シクロアルキル基などを意味する。）で表わされる基を意味する；

R⁴⁰、R⁴¹およびR⁴²はそれぞれ独立してC₁-6アルコキシ基などを意味する。] で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2002-306695
受付番号	50201586101
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成14年10月23日

<認定情報・付加情報>

【提出日】

平成14年10月22日

次頁無

特願 2002-306695

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000000217]

1. 変更年月日

1990年 8月29日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都文京区小石川4丁目6番10号

氏 名

エーザイ株式会社